

**3**

59<sup>e</sup> jaargang

# NATUUR '91 & TECHNIEK

natuurwetenschappelijk en technisch maandblad



**DE OEROCEAAN**

DIERPROEVEN/MICROMECHANICA/DNA-KETTINGREACTIE/  
NEURALE NETWERKEN/QUANTUMWERELD

# Rijksuniversiteit Leiden



's Lands oudste universiteit voert een beleid dat overeenstemt met de opvattingen en eisen van de jaren '90. Met haar 8 faculteiten en 51 studierichtingen beschikt zij over een breed onderwijsaanbod. Zij vormt hiermee een ideale basis voor een vruchtbare interdisciplinaire aanpak. Met haar veelheid aan afstudeerrichtingen biedt zij een goede aansluiting op de arbeidsmarkt. Bevordering en bewaking van de kwaliteit van fundamenteel onderzoek heeft hoge prioriteit. De onderzoekcentra kunnen bogen op internationale erkenning. Toepassingsgericht onderzoek wordt uitgevoerd in samenwerking met opdrachtgevers als overheidsinstellingen en nationaal en internationaal opererende bedrijven. Intensieve contacten met bekende buitenlandse universiteiten illustreren eveneens het belang dat de universiteit toekent aan internationalisering.

*De vakgroep Bio-Farmaceutische Wetenschappen van de Faculteit der Wiskunde en Natuurwetenschappen*

## RESEARCH ANALIST (V/M)

(38 uur p/w, vacaturenummer: 0-383/1237)

### Taak:

Binnen de sectie Farmaceutische Technologie zal zij/hij voornamelijk worden ingezet bij onderzoek naar het transport van anti-acne-verbindingen in de menselijke huid *in vitro*. Hierbij zal de nadruk liggen op het visualiseren van de transportwegen van deze stoffen in de huid, om te zien op welke wijze en in hoeverre anti-acne-stoffen de talgklieren bereiken, na applicatie op het huidoppervlak. Dit onderzoek geschieht in samenwerking met een industrie.

### Vereist:

- HLO-opleiding, bij voorkeur (fysisch-)chemische, biologische of biochemische richting;
- ervaring met licht- en elektronenmicroscopie;
- goed kunnen samenwerken in een team.

Salaris maximaal f 3.736,— bruto per maand.

De aanstelling geschiedt in tijdelijke dienst voor ten hoogste één jaar, zonder uitzicht op een vast dienstverband.

Inlichtingen bij: dr. H.E. Boddé, tel. 071-274350 of dr. F.H.N. de Haan, tel. 071-274207.

Sollicitaties, onder vermelding van het vacaturenummer op brief en envelop, binnen twee weken na het verschijnen van dit blad zenden aan:

Gorlaeus Laboratoria, afdeling Personeel en Organisatie,  
Einsteinweg 5,  
Postbus 9502, 2300 RA Leiden.

*Bij gelijke geschiktheid hebben vrouwen voorrang. Tenzij anders aangegeven hoort een deeltijdaanstelling tot de mogelijkheden. De in de advertentie genoemde salarissen zijn afhankelijk van leeftijd en ervaring.*

Rijks Universiteit Leiden



# NATUUR '91 & TECHNIEK

Losse nummers:  
fl 11,75 of 230 F.

natuurwetenschappelijk en technisch maandblad



## Bij de omslag

Vulkanisme is nauw verbonden met het ontstaan van het leven, zo'n 3800 miljoen jaar geleden. De vulkanische stoffen die in de atmosfeer en de oceanen van de jonge aarde terechtkwamen, creëerden volgens geochemicus Stephan Kempe (pag 206 e.v.) een milieu waarin DNA-duplicatie en fotosynthese voor het eerst plaats konden vinden. Pas drie miljard jaar later werd de zee zout en zo kennen we haar nog.

(Foto: Oxford Scientific Films Ltd.)

Hoofdredacteur: Th.J.M. Martens.

Adj. hoofdredacteur: Dr G.M.N. Verschuuren.

Redactie: Drs G.F.M. Hendrickx, Drs T.J. Kortbeek,  
Drs E.J. Vermeulen.

Redactiesecretariaat: Drs L.P.J. Slangen.

Onderwijscontacten: W.H.P. Geerits, tel.: 0(0-31)4759-1305.

Redactiemedewerkers: Drs J. Bouma, Dr W.A. Casparie, Drs G.P.Th. Kloeg, A. de Kool, Prof dr H. Lauwerier, Drs J.C.J. Masschelein, Ir S. Rozendaal, Dr J. Willems.

Wetenschappelijke correspondenten: Ir J.D. van der Baan, Dr P. Bentvelzen, Dr W. Bijleveld, Dr E. Dekker, Drs C. Floor, Dr L.A.M. van der Heijden, Ir F. Van Hulle, Dr F.P. Israël, Drs J.A. Jasperse, Dr D. De Keukeleire, Dr F.W. van Leeuwen, Ir T. Luyendijk, Dr P. Mombaerts, Dr C.M.E. Otten, Ir A.K.S. Polderman, Dr J.F.M. Post, R.J. Querido, Dr A.F.J. van Raan, Dr A.R. Ritsema, Dr M. Sluyser, Dr J.H. Stel, J.A.B. Verdijnen, Prof dr J.T.F. Zimmerman.

Redactie Adviesraad: Prof dr W.J. van Doorenmaalen, Prof dr W. Fiers, Prof dr H. van der Laan, Prof dr ir A. Rörsch, Prof dr R.T. Van de Walle, Prof dr F. Van Noten.

De Redactie Adviesraad heeft de taak de redactie van Natuur & Techniek in algemene zin te adviseren en draagt geen verantwoordelijkheid voor afzonderlijke artikelen.

Vormgeving: H. Beurskens, J. Pohlen, M. Verreijt, E. Saelmans.

Druk: VALKENBURG OFFSET BV, Echt (L.).

Redactie en administratie zijn te bereiken op:

Voor Nederland: Postbus 415, 6200 AK Maastricht. Voor België: Boechtstraat 15, 1860-Meise/Brussel. Tel.: 0(0-31)43 254044 (op werkdagen tot 16.30 uur). Fax: 0(0-31)43 216124.

Voor nieuwe abonnementen: 0(0-31)43 254044  
(tot 20.30 uur, óók in het weekend).

Artikelen met nevenstaand vignet resulteren uit het EURO-artikelen project, waarin NATUUR & TECHNIEK samenwerk met ENDEAVOUR (GB), LA RECHERCHE (F), BILD DER WISSENSCHAFT (D), SCIENZA E TECHNICA (I), PERISCOPIO TIS EPISTIMIS (GR) en MUNDO CIENTÍFICO (E), met de steun van de Commissie van de EG.

Gehalte of gedeeltelijke overname van artikelen en illustraties in deze uitgave (ook voor publikatie in het buitenland) mag uitsluitend geschieden met schriftelijke toestemming van de uitgever.

Een uitgave van



Centrale uitgeverij en adviesbureau b.v.

ISSN 0028-1093

# INHOUD

ACTUEEL	IV
AUTEURS	XII
HOOFDARTIKEL/Ingrijpend	157
DIERPROEVEN	158

Verminderen, verfijnen of vervangen

## Tj. de Cock Buning

Geen enkele onderzoeker vindt het leuk om vervelende experimenten met dieren te doen. Vaak kan die er echter niet omheen, omdat hij vaccins tegen gevaarlijke ziekten wil ontwikkelen, of stoffen wil testen die gevaarlijk kunnen zijn voor de nietsvermoedende consument. Sommige van de wetenschappers die direct bij dierproeven zijn betrokken, werken aan alternatieve methoden om het leed van de dieren te verminderen. De nieuwste ontwikkelingen op het gebied van de moleculaire biologie, de celbiologie en de informatica spelen daarbij een belangrijke rol.



## MICROMECHANICA

Chips in beweging

### H. Leeuwis

In het boek *Fantastic voyage* van Isaac Asimov wordt een duikboot sterk verkleind en in de bloedbaan van een patiënt gebracht om een stolsel in diens hersenen te gaan verwijderen. Het miniaturiseren van zulke grote voorwerpen is nog steeds science-fiction, maar we kunnen ondertussen wel minuscuile voorwerpen maken. 'Microrobots' voortbewogen door 'micromotoren' zullen voor het blote oog bijna onzichtbaar zijn. De kunst van het manipuleren van siliciumkristallen, bekend van de moderne micro-elektronica, vormt de basis voor een nieuwe technologie: micromechanica.



## KOPIËN KOPIËREN

De polymerase-kettingreactie

### R.R. Frants

Tijdens een nachtelijke autorit in 1983 in de bergen van Noord-Californië, kwam dr Mullis op een lumineus idee. Hij bedacht dat het mogelijk was om zonder tijdrovende kloneringsstappen een specifiek DNA-fragment miljoenen malen te vermenigvuldigen. Dit idee ging uit van een eenvoudige enzymatische procedure: de polymerase-kettingreactie (PCR). De techniek kenmerkt zich door flexibiliteit, snelheid en gevoeligheid en is niet meer weg te denken uit de molekulaire genetica. Wekelijks worden nieuwe toepassingen ontwikkeld; de meeste zo eenvoudig dat je denkt: waarom heb ik dat niet eerder bedacht!



# NATUUR '91 & TECHNIEK

maart/59<sup>e</sup> jaargang 1991

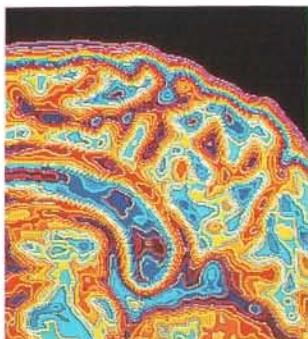


## KIJK OP WETENSCHAP

### De quantumwereld

John Gribbin

De quantumphysica vormt de grondslag voor de wetenschap van de 20e eeuw. Het is een theorie met meer praktische betekenis dan de relativiteitstheorie en ze vormt de basis voor zowel de molekulaire biologie als voor de scheikunde. Helaas is de quantumphysica gebaseerd op een zo buitenissige gedachte, dat niemand het begrijpt.



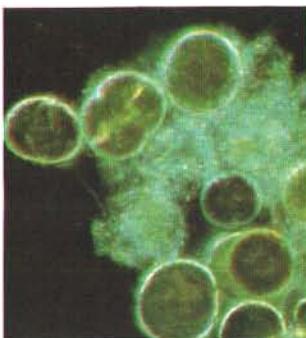
## NEURALE NETWERKEN

194

Brein model voor computers, computers model voor het brein

P.J. Beek

Eeuwenlang zijn mensen gefascineerd door de mogelijkheid een denkende machine te maken. Met de komst van de computer werd dit streven reëel en artificiële intelligentie een zelfstandig studiegebied. Nieuwkomers op dit terrein zijn nu de neurale netwerken. Neurale netwerken zijn geen computers in de traditionele betekenis van het woord en hebben weinig gemeen met eerdere pogingen intelligent gedrag na te bootsen. Het zijn systemen voor parallelle informatieverwerking die in structuur, werking en prestaties sterk lijken op zenuwstelsels van levende wezens.



## DE OEROCEAAN

206

Een sodazee

Stephan Kempe

Het leven ontstond meer dan 3800 miljoen jaar geleden. Maar niet in het milieu dat de huidige leerboeken ons voorhouden. De keukenzoutoceaan zoals wij die nu kennen vormde zich pas zeshonderd miljoen jaar geleden. Juist toen ontwikkelden allerlei diergroepen plotseling schalen of skeletten. Dat wijst erop dat er rond die tijd op wereldschaal een ingrijpende verandering in het milieu plaatsvond. Waarschijnlijk nam de calciumconcentratie sterk toe. Diverse tekenen duiden erop dat er voor die grote overgang een sterk alkalische sodazee bestond, in plaats van een chemisch neutrale oeroceaan.

ANALYSE & KATALYSE/De opkomst van de chaos/  
Professor in de weetnietkunde

216

BEZIENSWAARDIG/BOEKEN

226

SIMULATICA/Klevende clusters

230

PRIJSVRAAG

232

## Automatisering en heupgewrichten

Doorgaans gebruikt men bij de vervanging van heupgewrichten een standaard kunstgewricht. Er zijn echter gevallen waarin een arts zijn toevlucht zoekt tot het betere maatwerk. Een goed passend heupgewricht gaat namelijk veel langer mee. Dit is bijvoorbeeld van belang bij jonge en actieve patiënten. Goed passende gewrichten zijn ook nodig voor patiënten met ernstig misvormde gewrichten of als een conventionele kunstheup het heeft begeven.

Professor Peter Walker vervaardigt op maat gesneden heupgewrichten met behulp van CAD-CAM-technieken (Computer-Assisted Design and Manufacturing), in het Royal National Orthopaedic Hospital, dat zich bevindt in Londen.

Met behulp van speciale radiografische onderzoektechnieken

en computertomografie bepaalt hij de ruwe omtrek en belangrijke afmetingen van het dijbeen. Deze informatie wordt daarna ingevoerd in een computer, waarna een computerprogramma de nodige verdere handelingen voor zijn rekening neemt.

De computer begint met het berekenen van de driedimensionale vorm van het dijbeen aan de hand van een gegevensbestand met dijbeenvormen. Vervolgens ontwerpt het programma een kunstheup die precies moet passen in de botholte.

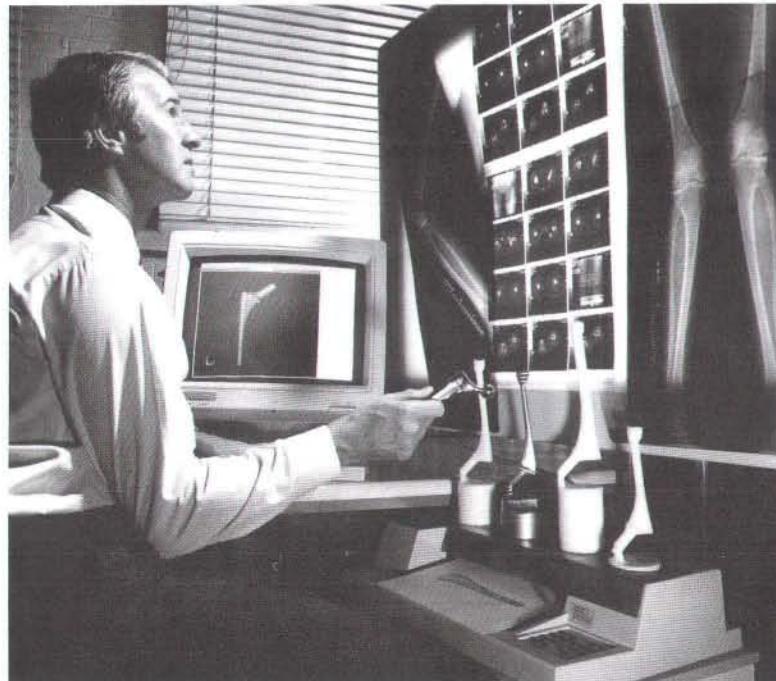
De chirurg en een computertechnicus kunnen vervolgens een keuze maken uit diverse mogelijkheden in het heupontwerp. Zo kunnen ze de kunstheup langer of korter laten maken naargelang de sterkte van het bot. Als er sprake is van zwak botweefsel of een breuk, kan een kraag aan de bo-

venkant worden aangebracht die extra draagkracht levert. Ook kunnen de kop en de hals van het dijbeen desgewenst draaien, als er sprake is van een afwijkend gevormde heup.

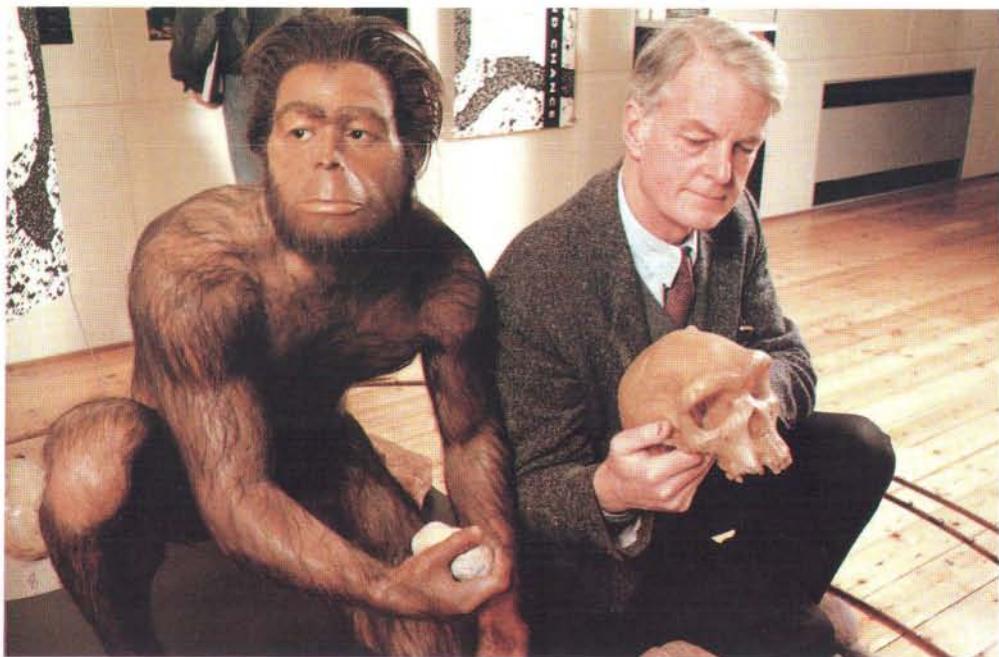
Zodra het ontwerp van de heup af is, berekent de computer de manier waarop allerlei snijwerk具gen de heup kunnen vervaardigen uit een metalen staaf. Deze staaf is gemaakt van een titaniumlegering. Een machine ontvangt alle instructies van de computer en produceert het gewenste produkt. Na enkele laatste bewerkingen in de machinewerkplaats, waaronder het aanbrengen van de ronde dijbeenkop, is het produkt gereed voor implantatie.

(*Persbericht Britse Ambassade*)

---



Met behulp van een gegevensbestand met informatie over gewrichten en röntgenfoto's, voert Peter Walker de computer met gegevens (Foto: London Pictures Service).



De vice-directeur van het Hunterian Museum in Glasgow ontmoet *Homo habilis*. *Homo habilis* onderscheidde

zich onder meer van apen, doordat hij snijwerk具gen uit steen maakte. Het verwerven van deze vaardigheid door

de aapmens is een belangrijk feit in de geschiedenis van de mens geweest. (Foto: London Pictures Service).

### Terug naar de steppen

Het ziet er uit dat het paardje met de moeilijke naam, het Przewalski-paard, binnenkort weer over de steppen van Mongolië zal draven. Dankzij de samenwerking van diverse dierentuinën over de hele wereld, zal na zo'n dertig jaar dit paard weer in het wild voorkomen.

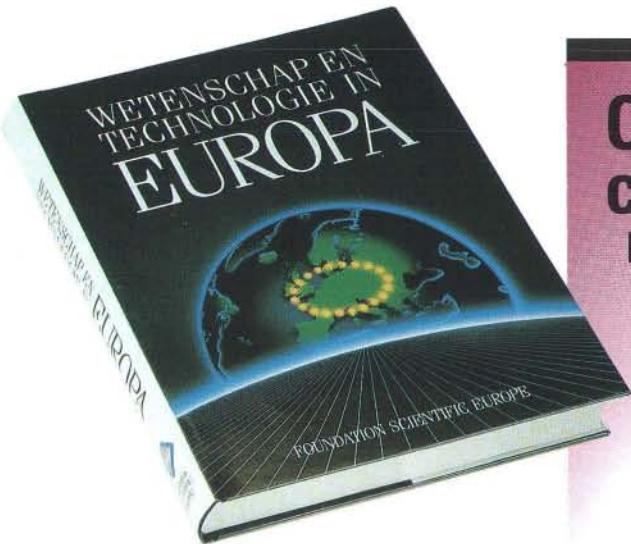
Het Przewalski-paard – de Mongolen noemen het *takhi* – werd in 1870 ontdekt door de Poolse ontdekkingsreiziger Nikolai Przewalski. Hij schoot een exemplaar neer en nam het mee naar het toenmalige St. Petersburg. Daar bleek dat het dier tot een nieuwe diersoort behoorde. *Equus Przewalski* heeft twee chromosomen meer dan het gewone paard. Sinds 1960 was de takhi niet meer in het wild te vinden. Het paardje komt alleen nog voor in dierentui-

nen. Over de hele wereld zijn er nu zo'n duizend exemplaren. Mongoolse wetenschappers gaan samen met een internationale belangengroep, de *Przewalski horse global management plan working group*, stappen ondernemen om de paardjes in hun oorspronkelijke leefmilieu weer te laten voorkomen. Daarvoor hebben zij een tienjarenplan ontworpen.

Een probleem bij de verhuizing is, dat Przewalski-hengsten met gewone merries vruchtbare nakomelingen kunnen krijgen. Daarom kunnen de paarden niet zo maar in Mongolië worden losgelaten; de kans is te groot dat de genetische informatie van het Przewalski-paard verloren gaat. Derhalve heeft men een gebied uitgezocht dat verboden is voor vruchtbare gewone paarden.

Dit voorjaar zullen de eerste zes takhi-hengsten een gebied met een oppervlak van honderd hectaren gaan verkennen. Als blijkt dat de paardjes dit jaar goed kunnen wennen aan de 'nieuwe' omgeving, zullen ze volgend jaar verhuizen naar een gebied dat honderd keer zo groot is, terwijl vier andere hengsten en acht takhimerries dan het kleine reservaat zullen bevolken. Zo zullen alle takhi's de komende tien jaar tussen omheiningen leven. Het valt te hopen dat de Przewalski-populatie over tien jaar zal hebben bewezen dat ze in haar natuurlijke omgeving weer kan leven.

(*New Scientist*)

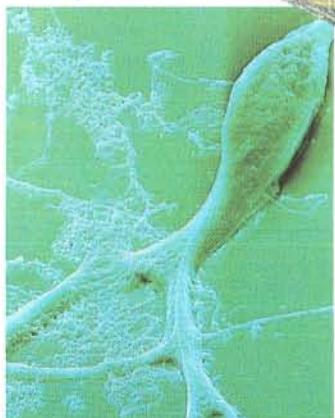


# Op reis door een creatief continent

Een fascinerende blik in de wereld van vooraanstaande wetenschappers en technologen in het Europa van morgen

Europa, de bakermat van de moderne wetenschap, staat aan de vooravond van een nieuw wetenschappelijk tijdperk. De continue stroom van ideeën, uitvindingen en doorbraken zal Europa in de 90'er jaren wederom doen vooruitlopen op het gebied van revolutionaire research in wetenschap en technologie. Creativiteit en innovatie zullen geen grenzen meer kennen in het Europa van morgen, een continent dat thans reeds meer laboratoria telt dan kastelen, paleizen en kunstmusea.

U kunt deze fascinerende ontwikkelingen zelf meebeleven in het schitterende boek **WETENSCHAP EN TECHNOLOGIE IN EUROPA**. In meer dan 512 pagina's geeft dit boek U een compleet overzicht van de wetenschappelijke en technologische kennis op een creatief continent. Op een groot formaat van 24 x 30 cm, met bijna 1500(!) briljante kleurafbeeldingen.



Belangrijke ontdekkingen bij hersenonderzoek (uiterst links) door Zweedse geleerden dragen bij tot grote vooruitgang op medisch en psychologisch gebied. Duitse sterrenkundigen dringen door tot nieuwe sterrenstelsels met 's werelds grootste draaibare radiotelescoop vlakbij Bonn (links). Daarmee wordt een lange historische ontdekkingsreis naar de oorsprong van het heelal, die de oude Grieken al intrigeerde, door Europese wetenschappers gecontinueerd.

Wij staan ons soms blind op Japan en de Verenigde Staten en hebben te weinig oog voor ons eigen continent. Toen Alex Müller en Georg Bednorz, twee Europese onderzoekers in 1986 in een laboratorium in Zwitserland (foto hieronder) de opzienbarende ontdekking deden dat keramisch materiaal bij relatief hoge temperatuur supergeleidend werd, waren Amerikaanse journalisten de eersten die over deze ontdekking publiceerden. Hun Europese collega's werden pas later door die publikaties op het spoor van de Zwitsers gezet...

## Acht prominenten uit verschillende landen zijn de oprichters van de FOUNDATION SCIENTIFIC EUROPE;

### Mr. Andries A.M. van Agt, Washington

Ambassadeur van de EEG in de Verenigde Staten  
Voormalig Minister-President van Nederland

### Sir Walter Bodmer, Londen

President van de British Association for the Advancement of Science  
Research Director, Imperial Cancer Research Fund Laboratories

### Prof.dr. Hubert Curien, Parijs

Minister van Wetenschap en Technologie in Frankrijk

### Dr. Johan Kremers, Maastricht

(Oud-)Commissaris van H.M. de Koningin in Limburg  
Oud-Voorzitter van de Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid

### Mr. Christian Lenzer, Bonn

Voorzitter, Commissie voor Wetenschap en Technologie  
Raad van Europa, Parlementaire Assemblée

### Prof.dr. Giancarlo Schilea, Rome

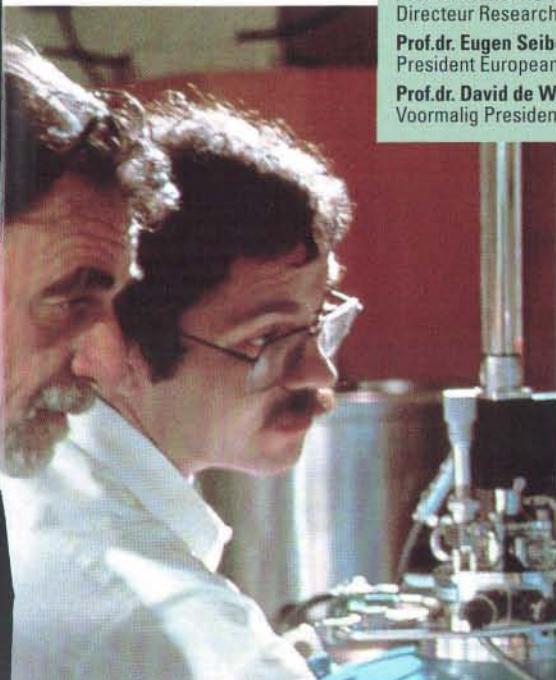
Directeur Research en Ontwikkeling ENEA, Italië

### Prof.dr. Eugen Seibold, Freiburg

President European Science Foundation, Strasbourg

### Prof.dr. David de Wied, Utrecht

Voormalig President Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen



Basisonderzoek en industriële technologie komen samen in een Belgische studie naar een betere microchip (linksonder) en in Engelse vacuumsystemen (rechtsonder) voor oppervlakte-onderzoek van nieuwe materialen.



WETENSCHAP EN TECHNOLOGIE IN EUROPA verschijnt onder auspiciën van de FOUNDATION SCIENTIFIC EUROPE. Het is het eerste Europa boek over ons wetenschappelijk en technisch kunnen. Jarenlang werd eraan gewerkt door een internationale groep van meer dan tachtig vooraanstaande wetenschappers,

industrielen en politici uit de twintig landen van de Raad van Europa, onder eindredactie van de bekende Engelse wetenschapsjournalist Nigel Calder. Het project stond onder leiding van Theo Martens, die met een bekwame staf van medewerkers bij Natuur en Techniek de illustratieresearch verzorgde.

# Ontdek de onstuitbare kracht van wetenschap en technologie in Europa



In een Grieks laboratorium (uiterst links) is men op zoek naar nieuwe producten uit olijfolie. Dit werk is een onderdeel van een groot onderzoekproject van de EG. Een goed voorbeeld van multinationale samenwerking op wetenschappelijk gebied; zo belangrijk voor de toekomst van heel Europa.

Philips in Eindhoven (links) speelt een leidende rol in de ontwikkeling van standaarden voor een Integrated Services Digital Network (ISDN), dat de basis zal vormen voor een Europees netwerk van telecommunicatiesystemen in de nabije toekomst.

## HET EUROPABOEK

is verschenen!

Dit standaardwerk – 508 pagina's met 1482(!) afbeeldingen, geheel in vierkleurendruk is nu verkrijgbaar voor de introductieprijs van fl. 125,- of 2450 F (excl. verzendkosten). Evt. betaalbaar in 2 termijnen.

## In het voetspoor van Galileo

Wetenschap en technologie zijn op ons continent in beweging, in een tempo dat veel hoger ligt, dan menigeen zich realiseert. WETENSCHAP EN TECHNOLOGIE IN EUROPA stelt U dan ook in staat kennis te nemen van de dynamische ontwikkelingen en ontdekkingen in het Europa van de 90-jaren. WETENSCHAP EN TECHNOLOGIE IN EUROPA zorgt ervoor dat U geen enkele van deze ontwikkelingen hoeft te missen:

Zweefstreinen, ontworpen voor de 21ste eeuw, bereiken reeds snelheden tot 400 km/uur in Duitsland. De nieuwe Large Electron-Positron-Collider (LEP) van de CERN in Genève is al bijna in staat het allereerste moment van het ontstaan van ons Universum na te bootsten. Een gezamenlijk initiatief van Zwitserse en Nederlandse wetenschappers zal binnenkort leiden tot de ontwikkeling van een wegwerp-sonde, die in staat is het menselijk lichaam inwendig nauwkeurig te onderzoeken.



De 4-GHz-antenne, waarmee signalen van de Franse Telecom-satellieten naar vrijwel de halve aardbol kunnen worden uitgezonden.

DEEL 7

## IN NAVOLGING VAN PASTEUR

Het AIDS-virus, monoklonale antilichamen, chemische verbindingen die de activiteit vanenzwavelbeïnvloeden... In medisch onderzoek en hersen- en gedragstudies leveren Europa enkelstaande werk.

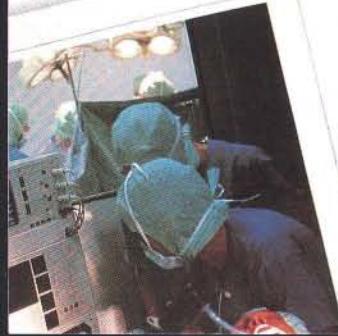
EUREKA: KLIKEN NAAR TOEKOMSTIGE MARKTEN

Luchtvaarttechniek en satellieten  
Federaties  
Technologie voor gezondheid

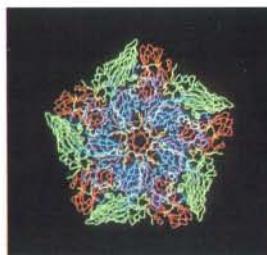
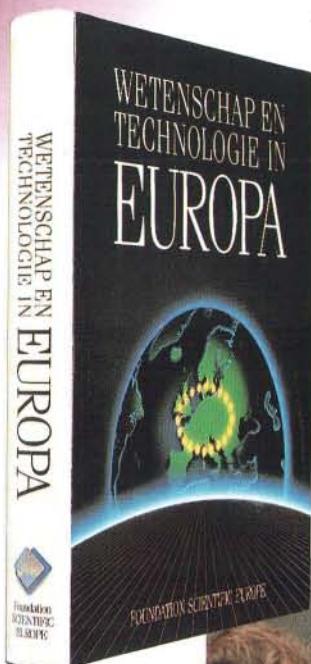
## VERBINDINGEN VOOR EEN CONTINENT

In het internationale telecommunicatieverkeer van de toekomst zijn er veel belangrijke netwerken voor gesloten.

Deze netwerken worden gebouwd door de EEC en de Europese Economische Commissie en dienen voor de ontwikkeling van de Europese economie en voor de bescherming van de Europese arbeiders. De EEC heeft een aantal belangrijke projecten gestart, zoals de bouw van de Europese centrale bank en de oprichting van de Europese economische en monetaire unie.



# Ontdek zelf hoe Europa vooruitloopt in wetenschap en technologie



Onderzoek in Groot-Brittannië aan het mond- en klauwzeer-virus (links) leidt ons dichterbij de ontwikkeling van een nieuw vaccin.

Spaanse, Britse en Franse microbiologen (rechts) werken nauw samen in het biotechnologie-programma van de EG.

## Samen denken

Of uw nieuwsgierigheid nu uitgaat naar 'het zwarte gat' in de kosmos of naar auto's die te intelligent zijn om tegen elkaar te botsen, U zult getuige kunnen zijn van de verbazingwekkende vooruitgang die Europa's meest vooraanstaande wetenschapsmensen op allerlei terreinen hebben geboekt. Zowel op het gebied van robotica, erfelijkheidsleer als de exploratie van de ruimte; alsmede aan de hand van talloze voorbeelden van vaak gezamenlijk onderzoek uit maar liefst twintig Europese landen. U zult kennis kunnen nemen van de bijdragen van Nobelprijswinnaars. En van meer dan tachtig vooraanstaande Europese wetenschappers, mannen en vrouwen, die grensoverschrijdend werk verrichten.

De bundeling van hun kennis en ervaringen heeft geleid tot een uitermate boeiende expertise over een breed scala van onderwerpen, van prehistorie tot supercomputers en biotechnologie in industrie en landbouw.

Ontdek hoe Europese wetenschapsmensen en ingenieurs het voortouw hebben genomen in de hoge-energie fysica, de sterrenkunde en de vliegtuigbouw. Lees een Italiaanse bijdrage over de ontdekking van de elementaire deeltjes Z en W, die de sleutel vormen tot nog meer ontdekkingen. En volg de Zweedse profeet Bert Bolin bij zijn inspanningen die hebben geleid tot de voorspelling van het broeikaseffect. Ontdek ook hoe de Engelse ontwerper van de transputer tot zijn uitvinding kwam.

# Bestel nu dit fascinerende boek en bespaar fl 50,- of 1000 F

Een unieke aanbieding... voor een speciale introductieprijs! Maak nu gebruik van de gelegenheid een exemplaar van **WETENSCHAP EN TECHNOLOGIE IN EUROPA** te ontvangen met een aanzienlijke introductiekorting. U wordt daarmee de trotse bezitter van het eerste standaardwerk over Europa's technisch en wetenschappelijk kunnen. Nooit eerder gaf een boek een zo indrukwekkend technologisch overzicht, nooit eerder bracht een boek zoveel wetenschappelijk talent bijeen. Uw kennis krijgt met dit boek een geheel nieuwe dimensie. Gebruik de bij dit nummer ingesloten bestelkaart\* en U ontvangt **WETENSCHAP EN TECHNOLOGIE IN EUROPA** tegen de speciale introductieprijs van fl 125,- of 2450 F. U bespaart daarmee maar liefst fl 50,- of 1000 F op de normale prijs van fl 175,- of 3450 F. (geldig na 1 April 1991).

\* Uw betaling kan eventueel in twee termijnen geschieden. Na ontvangst van Uw bestelling wordt U het boek binnen 8 dagen in een stevige cartonnen verzenddoos toegezonden, tegelijk met een tweetal giro-overschrijvingsformulieren voor betaling – eventueel van de helft – binnen 30 en 60 dagen. Voor verzendkosten (het boek weegt bijna 3 kg!) wordt fl 8,50 of 165 F extra in rekening gebracht.



De Spider, een kruising tussen een duikpak en een éénpersoons onderzeesboot, is een voorbeeld van Europese onderwatertechnologie die wereldwijd wordt toegepast.



De grote Noorse handelsvloot maakt op uitgebreide schaal gebruik van het satellietssysteem van Inmarsat. Daarmee beschikt Europa over een uitstekend navigatie-systeem voor de scheepvaart. Denemarken, Finland, IJsland, Noorwegen en Zweden beheren het samen.

Wij weten allen dat ons land de toon aangeeft op het gebied van de agrarische wetenschap. Maar dat is een belangrijke ontwikkeling van efficiënte brandstofcellen, die wel eens van cruciaal belang kan zijn voor de Europese energievoorziening, uit Oostenrijk komt, is volslagen onbekend. En dat geldt al evenzeer voor de leidende Engelse rol op het gebied van moleculaire biologie, de vergaande ontwikkeling van super geleiders in



Zwitserland, de preventiemaatrege- len tegen aardbevingen in Griekenland en de Zweedse vindingen op het gebied van industriële robots. Door de lezers in vele landen mee te nemen, op reis langs een groot aantal uitstekende voorbeelden van Europees onderzoek, hopen de makers van **WETENSCHAP EN TECHNOLOGIE IN EUROPA** een bijdrage te kunnen leveren aan Europa's zelfbewustzijn van haar eigen technisch en wetenschappelijk kunnen.

Een microchip-fabriek in Italië, met Frans kapitaal neergezet en samenwerkend met Duitse en Nederlandse partners in het JESSI-project. De samenwerking in de hightech-industrie in het kader van EUREKA, geeft aan dat een wetenschappelijk verenigd Europa geen utopie meer is, maar werkelijkheid.

# Briljante geleerden denken Europees

Wat maakt Europa in de 90'er jaren tot het potentieel sterkste continent?

Lees het zelf in **WETENSCHAP EN TECHNOLOGIE IN EUROPA!**

Nog nooit bracht één boek zoveel informatie en talent bijeen.

## De auteurs van het eerste Europabóek

### INTRODUKTIE

**Prof. David de Wied**, Nederland  
**Prof. Eugen Seibold**, Duitsland

### EUROPA IN BEWEGING

**Dr. Umberto Agnelli**, Italië  
**Jean Pierson**, Frankrijk  
**Prof. Hartwig Steusloff** en  
**Dr. Dirk Heger**, Duitsland  
**Prof. Bernd Hoeflinger**, Duitsland  
**Maurizio Cavagnaro**, Italië  
**Arne Sagen**, Noorwegen  
**Jean-Louis Michel**, Frankrijk  
**José Manuel Poudereux**, Spanje  
**Roger Chevalier**, Frankrijk  
**Prof. Reimar Lüst**, Duitsland

### DE HANDEN INEEN

**Christian Lenzer**, Duitsland  
**Prof. Christopher Freeman**, Groot-Brittannië  
**Prof. Hubert Curien**, Frankrijk  
**Filippo Maria Pandolfi**, E.E.G.  
**Prof. Antonio La Pergola**, Italië  
**Dr. H.L. Beckers**, Nederland  
**Dr. Michael Posner**, Groot-Brittannië  
**Margaret King**, Groot-Brittannië

### UIT EEN VER VERLEDEN

**Prof. Knut Heier**, Noorwegen  
**Prof. Asger Berthelsen**, Denemarken  
**A.M. Celâl Sengör**, Turkië  
**Prof. Stephan Mueller**, Zwitserland  
**Prof. Kenneth J. Hsü**, Zwitserland  
**Prof. Corrie Bakels**, Nederland  
**Prof. Jens Lüning**, Duitsland  
**Prof. Borislav Jovanović**, Joegoslavië  
**Prof. Pierre-Roland Giot**, Frankrijk  
**Prof. Hermann Flohn**, Duitsland

### OOG VOOR ONZE PLANET

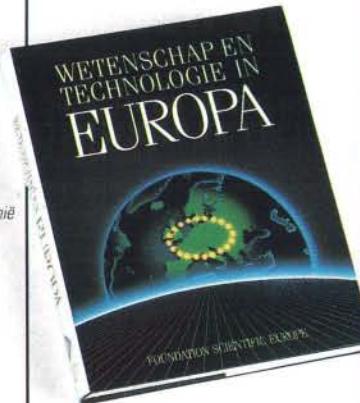
**Prof. Ernst U. von Weizsäcker**, Duitsland  
**Prof. Bert Bolin**, Zweden

**Prof. Paul Crutzen**, Nederland

**Dr. Lennart Bengtsson**, Zweden  
**Dr. Georges Fraysse**, Frankrijk  
**Prof. Cornelis T. de Wit**, Nederland  
**Dr. Bernhard Prinz**, Duitsland  
**Prof. Gotthilf Hempel**, Duitsland  
**John Shokos**, Griekenland

### SPEUREN NAAR ENERGIE

**Prof. Umberto Colombo**, Italië  
**Don Lennard**, Groot-Brittannië  
**Dr. Georges Vendryes**, Frankrijk



**Dr. Gerhard Zankl** en  
**Prof. Klaus Pinkau**, Duitsland  
**Dr. Niels E. Busch**, Denemarken  
**Jens Tómasson**, IJsland  
**Prof. Karl Kordesch**, Oostenrijk  
**Prof. Sir Nevill Mott**, Groot-Brittannië

### GEAVANCEERDE SYSTEMEN

**Dr. Wisse Dekker**, Nederland  
**Prof. Francesco Carassa**, Italië  
**Gijs Bouwhuis**, Nederland  
**René Steichen**, Luxemburg  
**Jann Barron**, Groot-Brittannië  
**Michel Carpenter**, E.E.G.

**Prof. Roger J. Van Overstraeten**, België

**Prof. Clifford B. Jones**, Groot-Brittannië  
**Prof. Teuvo Kohonen**, Finland  
**Prof. Luigi A. Lugliato**, Italië en  
**Prof. S. Desmond Smith**, Groot-Brittannië  
**Eric Hardegård**, Zweden  
**Jean-Loup Rouyer**, Frankrijk

### IN NAVOLGING VAN PASTEUR

**Sir Arnold Burgen**, Groot-Brittannië  
**Prof. Alberto Piazza**, Italië  
**Prof. Karol Sikora**, Groot-Brittannië  
**Dr. Karl Heusler**, Zwitserland  
**Prof. Marc Girard**, Frankrijk  
**Prof. Luc Montagnier**, Frankrijk  
**Prof. John Mallard**, Groot-Brittannië  
**Prof. Sten Grillner**, Zweden  
**Prof. Hanus Papousek** en  
**Dr. Mechthild Papousek**, Duitsland

### GRIP OP HET LEVEN

**Dr. Max Perutz**, Groot-Brittannië  
**Prof. Kai Simons**, Finland  
**Prof. Antonio Garcia-Bellido**, Spanje  
**Prof. Werner Arber**, Zwitserland  
**Prof. Robert Huber**, Duitsland  
**Mark Cantley**, E.E.G.  
**Prof. Alan R. Fersht**, Groot-Brittannië  
**Prof. Derville M.X. Donnelly**, Ierland  
**Dr. Sabine Meinecke-Tillmann**, Duitsland  
**Dr. Carlos José Rodrigues Jr.**, Portugal  
**Prof. Yves Demarly**, Frankrijk  
**Prof. Marc Van Montagu**, België

### IN DE VOETSPOREN VAN GALILEI

**Prof. Léon Van Hove**, België  
**Prof. Carlo Rubbia**, Italië  
**Prof. Egil Lillestøl**, Noorwegen  
**Dr. Giorgio Brianti**, Italië  
**Dr. Ian Corbett**, Groot-Brittannië  
**Prof. Etienne Guyon**, Frankrijk  
**Prof. Harry van der Laan**, Nederland  
**Prof. Martin Rees**, Groot-Brittannië

# AIDS

## Een AIDS-special in boekvorm

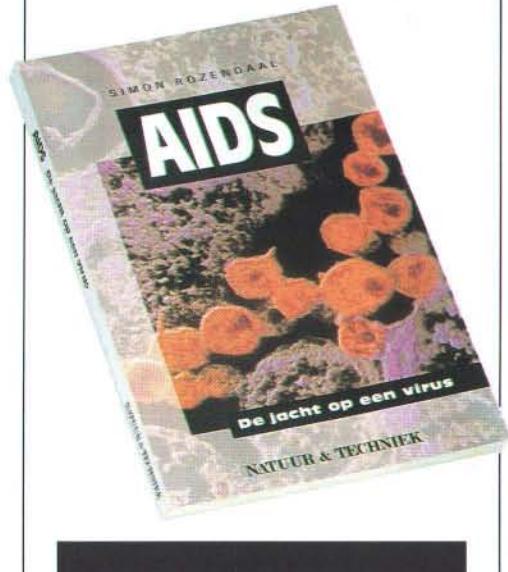
168 pagina's met een schat aan verduidelijkingen, schema's en illustraties in vierkleurendruk. Een boek over AIDS met als titel: *De jacht op een virus*.

De hoofdtekst is geschreven door de bekende wetenschapsjournalist ir Simon Rozendaal. Verder bevat het boek een aantal bijdragen van zo'n twintig vooraanstaande virologen, immunologen, hematologen en epidemiologen uit binnen- en buitenland, plus een inleiding van de ontdekker van het AIDS-virus: professor Luc Montagnier.

Deze rondgang langs de belangrijkste centra van onderzoek laat de lezer van zeer nabij getuige zijn van de internationale jacht op het meest gevreesde en meest ongrijpbare virus van de mensheid, inclusief de belastende feiten, de sterke en zwakke vermoedens, maar ook de onenigheid in het forum van de wetenschappelijke 'getuigen'.

Prijs f35,- of 685 F.

Voor abonnees f25,- of 490 F.



## AUTEURS

**Prof dr Tj. de Cock Buning** ('Dierproeven') werd op 3 november 1951 in Maracaibo, Venezuela geboren. Hij studeerde biologie aan de RU Leiden en filosofie aan de Universiteit van Amsterdam. In 1984 promoveerde hij in Leiden. Van 1982 tot 1988 was hij adjunct-directeur van BION en momenteel is hij uitvoerend secretaris van SWON (beide NWO-stichtingen). Sinds 1986 is hij daarnaast bijzonder hoogleraar dierproefvraagstukken in Leiden.

**Ir H. Leeuwis** ('Micromechanica') studeerde van 1971 tot 1980 elektrotechniek aan de Universiteit Twente en was daar nog vier jaar wetenschappelijk medewerker. Daarna was hij consultant sensoren bij CME Twente en sinds 1988 is hij projectleider sensortechnologie bij 3T BV. Leeuwis werd in 1954 in Barneveld geboren.

**Dr R.R. Frants** ('Polymerase-kettingreactie') werd op 26 november 1944 geboren in Kvevlax en studeerde aan de Abo Akademi in Turku, Finland. Hij werkte daar nog een jaar als biochemicus en kwam in 1973 naar de VU in Amsterdam. Daar promoveerde hij in 1980. Sinds 1987 is hij universitair hoofddocent antropogenetica aan de Rijksuniversiteit Leiden.

**Dr P.J. Beek** ('Neurale netwerken'), geboren op 9 juli 1959 in Delft, studeerde van 1977 tot 1985 bewegingswetenschappen aan de VU in Amsterdam. Hij promoveerde er in 1989 en is er nu universitair docent bewegingswetenschappen. Beek is 'Fellow of the Center for the Ecological Study of Perception and Action'.

**Dr S. Kempe** ('Oerocean') werd op 24 augustus 1949 in Hamburg geboren. Hij studeerde de geologie in zijn geboortestad en promoveerde er in 1976. Kempe specialiseerde zich in de koolstofkringloop en de carbonaatgeochemie. Sinds zijn promotie is hij 'Wissenschaftlicher Angestellter' en docent aan de Hamburgse universiteit.

# Ingrijpend

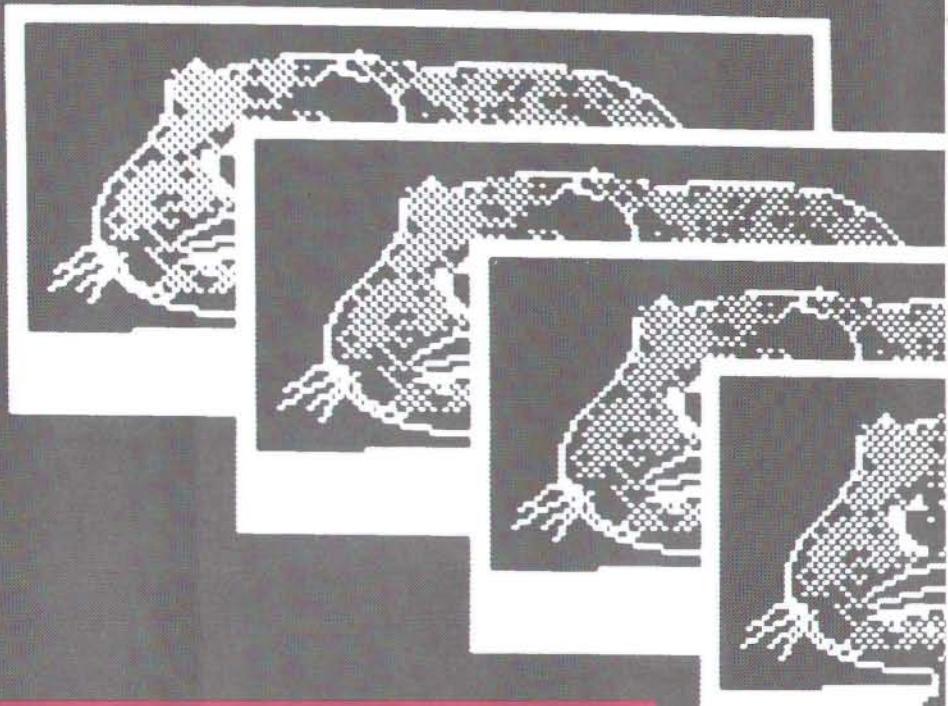
Het is waarschijnlijk waar voor alle gebieden van het bestaan, maar zeker in wetenschap en technologie is het aantal werkelijk ingrijpende vernieuwingen uiterst beperkt. Alle onderzoekers besteden het overgrote deel van hun onderzoekstijd aan het uitdiepen en verfijnen van bestaande theorieën en technieken — en men kan niet eens zeggen dat zulks van minder belang is dan het revolutionaire denkbeeld dat krantenkoppen en wellicht een Nobelprijs oplevert. (Of, in een enkel geval als de revolutionaire theorie niet zo'n beste blijkt te zijn, vroegd pensioen; het wetenschapsbedrijf is niet zonder risico's en hoe groter het gebaar, hoe groter het risico.)

Het alledaagse monnikenwerk in de instituten mag dan van even groot wezenlijk belang zijn, en voor de gespecialiseerde collega zelfs een stuk interessanter dan de grote doorbraak, voor de grote meerderheid van de mensheid, en ook van de lezers van een blad als dit, levert de doorbraak gemiddeld spannender lectuur op. Het is daarbij een kwestie van eenvoudige kansberekening dat de spectaculaire artikelen altijd relatief dun gezaaid zullen zijn. Maar zoals er een kans is, hoe klein ook, dat een aap al rammend op een schrijfmachine, op een gegeven moment een sonnet van Shakespeare tikt, zo kan het ook voorkomen dat een aflevering uitsluitend baanbrekende ontwikkelingen beschrijft. Zo'n aflevering heeft u nu voor zich.

Niet alle doorbraken zijn gloednieuw. De grote ontwikkeling van de quantum-mechanica heeft zich afgespeeld in het eerste kwart van deze eeuw — maar zeker in de weergave van John Gribbin (Kijk op Wetenschap) blijft het een verhaal om een film met Schwarzenegger voor uit te zetten.

Aan het andere einde van het spectrum vinden we verhandeling van H. Leeuwis over micro-mechanica, waarin bijvoorbeeld de fabricage aan de orde komt van een rotor van een echt werkende elektromotor, met een diameter van maar net 0,1 mm. Een van de aardige kanten daarvan is, dat het vooral de aan de micro-elektronica ontleende ets-technieken zijn, die zulke produkten mogelijk maken. Van de mechanica via de elektriciteit naar de elektronica — en weer terug naar de mechanica.

Van weer heel andere aard zijn de nieuwe mogelijkheden om het gebruik van proefdieren te beperken (Tj. de Cock Buning, p. 158). Een belangrijk deel van de kritiek op proefdiergebruik is ethisch van aard — daarom niet van minder belang — maar er is ook een wetenschapsintern probleem, namelijk de vraag naar de geldigheid van het proefdier als model. Bij het gebruik van (gekloonde) menselijke cellen en afgestane organen lijkt het ethische probleem opgelost, het theoretische probleem is alleen verschoven, maar ook dieper geworden: als men de vraag stelt naar de geldigheid van de cel als model voor het organisme, stelt men de grondslag voor de hele moderne geneeskunde ter discussie.



# DIERPROEVEN

**Er zijn nog 3 proefdieren over.  
Druk op de ENTER toets.**

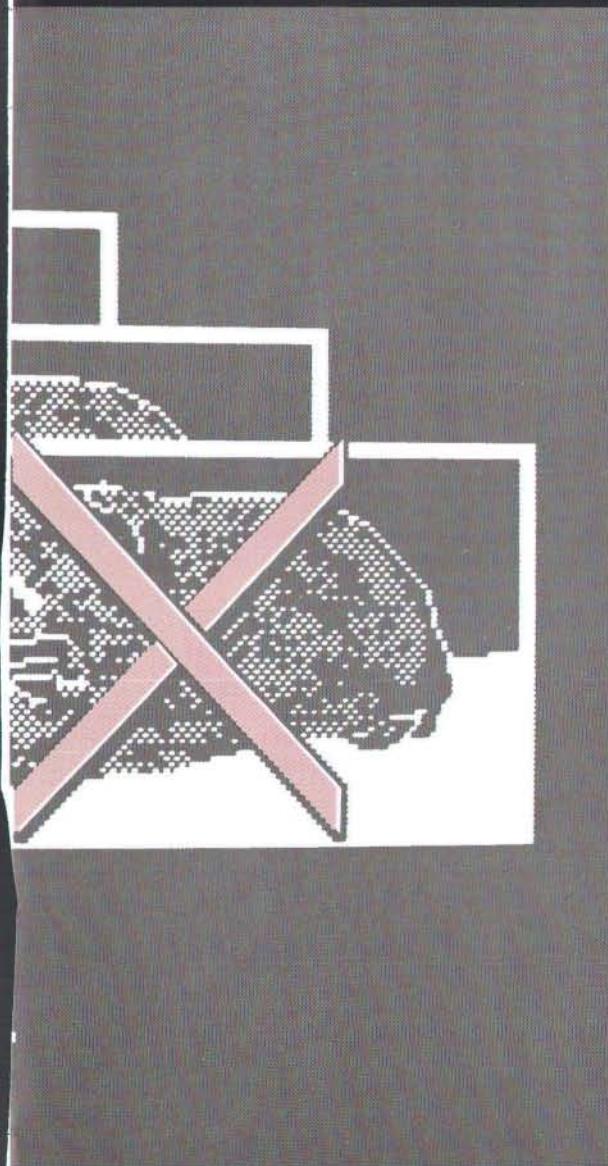
In dit programma heeft een student de beschikking over vier cavia's, die - levensecht - het loodje kunnen leggen. Evenals in de laboratoriumpraktijk kan dat bij de proef horen, zoals bij het testen van een giftige stof, maar kan een dier ook doodgaan door fouten van degene die de proef uitvoert.

**Tj. de Cock Buning**  
Faculteit der Geneeskunde  
Rijksuniversiteit Leiden

# VERMINDEREN, VERFIJNEN

OF

# VERVANGEN

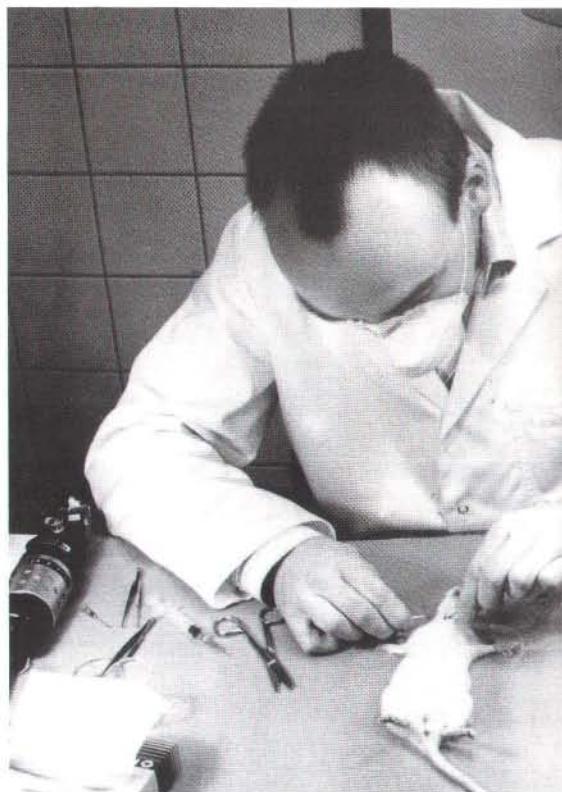


Geen enkele onderzoeker vindt het leuk om vervelende experimenten met dieren te doen. Vaak kan die er echter niet omheen, omdat hij vaccins tegen gevaarlijke ziekten als polio, tetanus, difterie of aids wil ontwikkelen. Ook mogen er geen stoffen over de toonbank gaan die gevaarlijk kunnen zijn voor de nietsvermoedende consument. Sommige van de wetenschappers die direct bij dierproeven zijn betrokken, werken aan alternatieve methoden om het leed van de dieren te verminderen. De nieuwste ontwikkelingen op het gebied van de molekulaire biologie, de celbiologie en de informatica spelen een belangrijke rol bij het verzachten van het proefdierenleed.

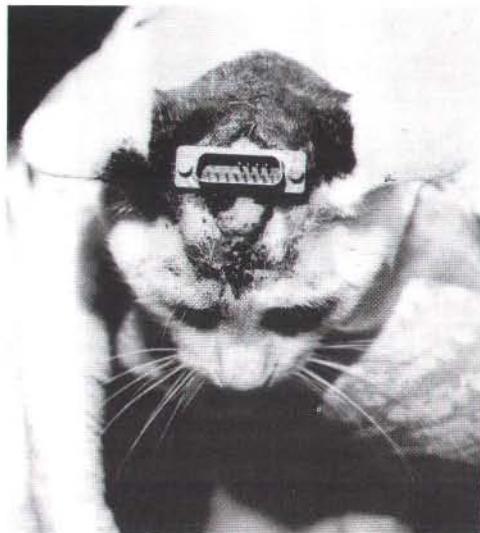
Alternatieven voor dierproeven zijn nauw verbonden met kritiek op dierproeven. Deze kritiek komt van twee kanten. Er is kritiek vanuit de maatschappij en er is kritiek vanuit de wetenschap.

In het algemeen vindt men dierproeven verwerpelijk wanneer ze wrede zijn. Het propaganda-materiaal van de dierenbeschermingsorganisaties die deze kritiek vertolken, toont dan ook volop foto's van dieren die er slecht aan toe zijn – die bijvoorbeeld gezwellen of stuipen vertonen. Niet minder luguber zijn de plaatjes van beesten die er uitzien als een dierlijke variant van het monster van Frankenstein, met kabels en slangen die hun hoofd verbinden met indrukwekkende apparaten.

Achter de kritiek op wrede proeven schuilt een gevoel van eerbied voor het leven en een weerstand tegen de verregaande 'verdinglijking' van het dier. In verschillende officiële stukken duikt de term *intrinsieke waarde* op. Hiermee wordt aangegeven dat een dier naast een gebruikswaarde (als testobject voor de veiligheid van tal van stoffen in ons dagelijks leven of als producent van voedsel) ook een te respecteren eigen waarde heeft, simpelweg omdat het aanwezig is en leeft. De eigen waarde van het dier dient dus geen menselijk voordeel.



2



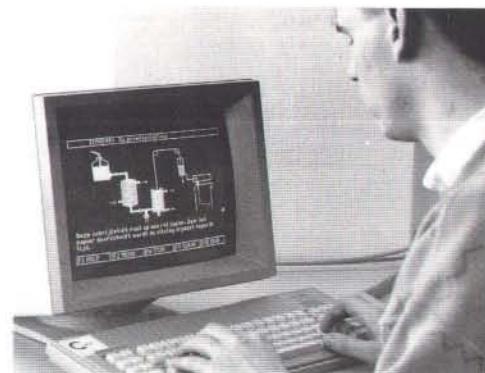
1

1. De wetenschap kan nog niet zonder dierproeven; het is maar de vraag of ze

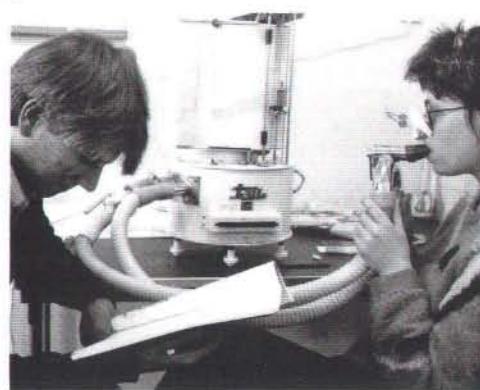
dat ooit helemaal zal kunnen. Grote omzichtigheid is in elk geval geboden.

TABEL 1 Dierproeven in Nederland in 1989

%	Onderzoeksdoel
42,7	Ontwikkeling, productie, controle of ijking van sera, vaccins, geneesmiddelen en (dier)geneeskundige hulpmiddelen
9,7	Onderzoek naar de schadelijkheid van stoffen, waaronder vier konijnen voor cosmetica en toilettartikelen
2,6	Diagnostiek en ecologische monitoring
1,2	Onderwijs en training
43,8	Ander wetenschappelijk onderzoek
100	1 010 919 proefdieren



3



4

2. Vaak tasten experimenteren het welzijn van een proefdier aan. Daarom moet de onderzoeker zich terdege afvragen of hij zijn vragen niet op een andere wijze kan beantwoorden.

3 en 4. In het onderwijs zijn de practica dierfysiologie uitermate geschikt voor het gebruik van alternatieven voor dierproeven. Die alternatieven kunnen bestaan uit videofilms waarin een experiment wordt gedemonstreerd of computerprogramma's die een proef simuleren. Voor proeven over ademhaling, bloeddruk, reactievermogen of zintuigelijke waarneming zijn medestudenten uitstekende proefkonijnen.

De kritiek vanuit de wetenschap is voornamelijk afkomstig van methodologen en proefdierkundigen. De methodologen wijzen onder andere op het ontbreken van een relevante biologische theorie waarmee de geconstateerde werking van een stof in een muis of rat kan worden vertaald naar een risicoschatting voor de mens. Zo worden er in Nederland jaarlijks 300 000 proefdieren gebruikt om de veiligheid van medicijnen voor de gebruikers te schatten. Voor een deel levert dat slechts een schijnzekerheid op. Sommige bijwerkingen blijken pas bij proeven met mensen, of wanneer velen de stof langdurig gebruiken.

De proefdierkunde is een jonge tak van wetenschappelijk onderzoek die zich bezig houdt met het verantwoord gebruik van proefdieren. Haar parool: indien men dierproeven moet doen, doe ze dan goed en met zo min mogelijk ongerief voor de dieren. *Goed* houdt hier in: niet te veel, want dat is verspilling, maar ook niet te weinig, want dat geeft slechte resultaten.

## Alternatieven

Als men over alternatieven voor dierproeven spreekt, zijn er twee betekenissen te onderscheiden. Een ruime betekenis, waaronder elke verbetering van een gangbare dierproef wordt verstaan. Men spreekt wel van de drie V's: *vermindering* van het aantal benodigde dieren, *verfijning* van de techniek waardoor er minder leed ontstaat bij het dier en *vervanging* van proefdieren door ongewervelde dieren of celcultures. Wij zullen in dit artikel de ontwikkelingen op het gebied van alternatieven in de ruime zin van het woord beschrijven.

Onder de alternatieven in engere zin vallen alleen de echte diervervangende ontwikkelingen. Het zal duidelijk zijn dat de dierenbeschermingsverenigingen op dit gebied (de Anti Vivisectie Stichting en de Nederlandse Bond tot Bestrijding van Vivisectie) deze definitie voorstaan. Zij maken geen principieel verschil tussen gewervelde en ongewervelde dieren.

Ook een groot aantal kerkelijke groeperingen (waaronder de Wereldraad van Kerken) sluit zich bij deze definitie aan.

### Gewetensbezwaren

Het Nederlandse Academisch Statuut regelt in artikel 33 dat de examencommissie vrijstelling kan verlenen van de verplichte deelname aan praktische oefeningen op grond van gewetensbezwaren. De commissie kan dan een vervangend practicum voorschrijven. Zo bestaat er een groot aantal videobanden met voorbeeld-experimenten. Ook heeft de computer zijn intrede als alternatief gedaan.

De ontwikkeling van onderwijsprogramma's op floppy-disk stelt de student in staat in zijn eigen tempo achter de monitor een dierproef te simuleren. Hierbij wordt gebruik gemaakt van een koppeling tussen een vraag-en-antwoordprogramma en een databank met meetgegevens uit echte dierproeven. Om te voorkomen dat de eerste student al zijn antwoorden aan zijn medestudenten geeft, is er een toevalsgenerator gekoppeld tussen de databank en het vraag-en-antwoordprogramma. Hierdoor levert elke computerproef een unieke reeks meetwaarden op, die realistisch zijn binnen de

natuurlijke variatie. Er zijn reeds veel van dergelijke programma's beschikbaar, bijvoorbeeld over de werking van geneesmiddelen op de gladde spiervezels van de darm van een cavia, of over de neurale terugkoppelingen in de dijbeenspier van een kikker.

### Buiten het lichaam

Onder *in-vitro*-technieken worden die methoden verstaan waarbij men van een dier een compleet orgaan (zoals hart, lever of nier) of een aantal losse cellen (bijvoorbeeld hersen-, lever- of spiercellen) voor de duur van de proef kunst-

6 en 7. Een alternatief in ontwikkeling is de BECAM-test, die de omstreden oogirritatiestest bij konijnen zou kunnen vervangen. Het hoornvlees van kalfsogen en een van de vlezen van een bebroed kippe-ei worden blootgesteld aan een stof, in dit geval bariumhydroxyde. De beschadiging van het hoornvlees en de doorbloeding van het embryonale vlees verschaffen informatie over de irriterende effecten van de teststof. De kalfsogen die hier klaarliggen voor een proef (7) zijn afval van het slachthuis.

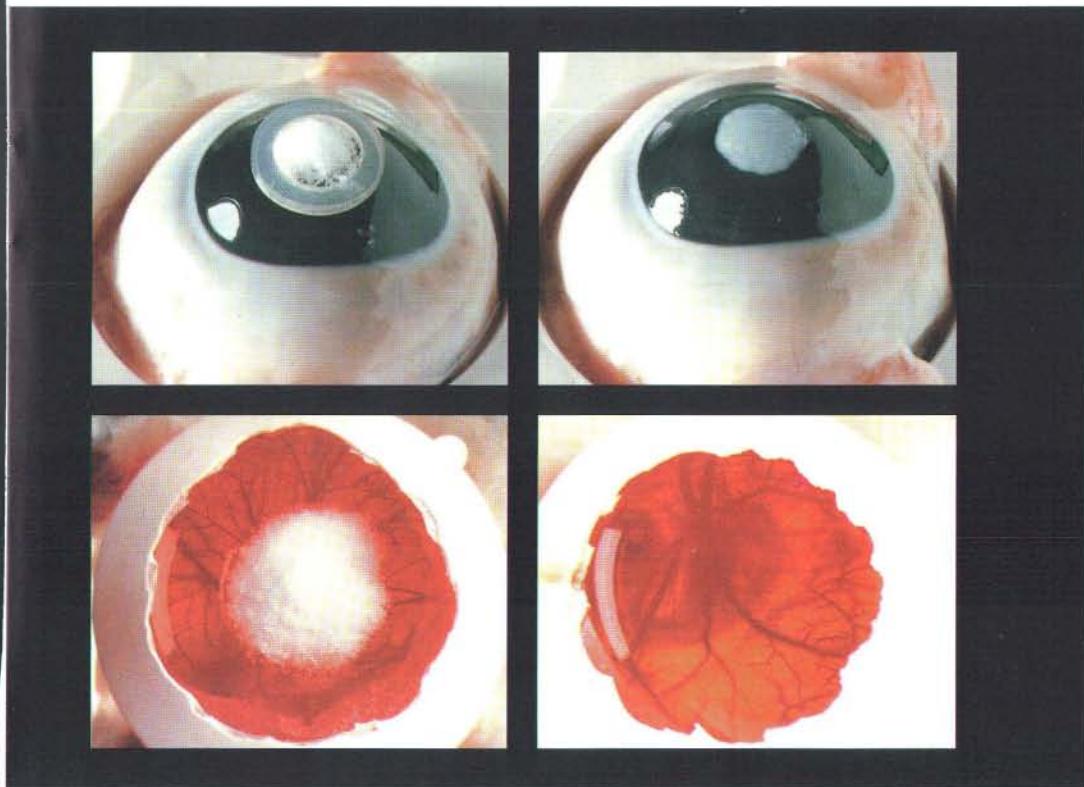
6



7



5



matig in leven houdt. Een orgaan kan enkele uren blijven functioneren als het is aangesloten op een kunstmatige bloedsomloop, veelal een fysiologische zoutoplossing (0,9%) met voedingsstoffen en zuurstof. Op deze wijze onderzoekt men onder andere de invloed van medicijnen op een rattehart dat buiten het dier door klopt onder gecontroleerde omstandigheden. In deze opstelling kunnen zonder verder leed voor het dier hartaanvallen worden opgewekt.

Een variant op de orgaan-isolatie is het werken met dunne plakjes van organen. Deze techniek geldt met name voor organen die kolomsgewijs zijn opgebouwd. Zo gebruikt men voor het onderzoek naar de zenuwcircuits in de hersenen plakjes van de hippocampus van de rat. Onder de microscoop kan men heel gericht het neurale netwerk onderzoeken. Ook de nierenfuncties kunnen met niercoupes in detail worden onderzocht.

Door een uitgeprepareerd orgaan, zoals een lever, te doorspoelen met het enzym collage-

## Maatschappelijke druk en regelgeving

- 1886 Artikel 254 Wetboek van Strafrecht stelt dat dierproeven zijn toegestaan, mits er een redelijk doel mee gediend is.
- 1897 Nederlandse Bond tot Bestrijding van Vivisectie: "Dierproeven zijn zedelijk ongeoorloofd, als een misbruik van macht tegenover het weerloze, als in strijd met de eisen van de humaniteit, en dus onverenigbaar met het werkelijk belang van de mensheid."
- 1909 De Regeringscommissie Inzake de Vivisectie concludeert ten aanzien van het onderwijs "niet overtuigd te zijn van nut van dierproeven; zij acht het gevaar van een verkeerde invloed op de toeschouwers, het geringschatten van het leven van dieren, niet denkbeeldig en schaart zich aan de zijde van hen, die menen dat die proeven opvoedkundig verkeerd kunnen werken en dat zij bovendien zeer wel gemist kunnen worden zonder wezenlijke schade toe te brengen aan de wetenschappelijke opleiding. Zij geeft dus in overweging proefnemingen op of met dieren, welke slechts strekken om reeds vaststaande feiten aan te tonen of toe te lichten, bij wet te verbieden."
- 1920 Aanpassing artikel 254 Wetboek van Strafrecht; de dierproef moet in redelijke verhouding staan tot het beoogde redelijke doel.
- 1933-1938 Het wetsontwerp Dierproeven van de Gezondheidsraad werd niet uitgevoerd.
- 1948-1954 De Gezondheidsraad concludeert uit een enquête dat er geen dierproevenwet hoeft te komen, "wegen voor de wetenschap te verwachten ongewenste gevolgen".
- 1961-1966 Een interdepartementele commissie acht het wenselijk om een wet op het proefdiergebruik op te stellen.



I-1

- 1969 Het wetsontwerp Kruisinga behelst registratie en reglementering van het proefdiergebruik.
- Na 1970 Studentenprotest tegen dierproeven in het onderwijs.
- 1977 Wet op de Dierproeven. Artikel 10 van deze wet stelt: "Het is verboden een dierproef te verrichten voor een doel dat, naar algemeen kenbare, onder des-

nase, dat de verbinding tussen individuele cellen verbreekt, verkrijgt men een suspensie van losse cellen. Afhankelijk van het orgaan en het ontwikkelingsstadium van het orgaan waaruit deze cellen worden gewonnen, kunnen zij in een medium met kalfsserum enkele dagen tot maanden overleven. *In vitro* gekweekte niercellen worden gebruikt voor de productie van het poliovirus waarmee tegenwoordig alle Ne-

derlandse baby's worden geïmmuniseerd. Voorheen werden deze vaccins verkregen uit de nieren van apen (makaken). In 1975 kostte dat nog 4570 makaken.

Bijna alle geneesmiddelen worden getest op hun mogelijke bijwerkingen op de ongeboren vrucht. Een heel bijzondere toepassing van een *in-vitro*-alternatief is de *limb-bud-test* (pootknopproef) op embryonale ontwikkelings-

## INTERMEZZO



kundigen heersende opvatting, ook anders dan door middel van een dierproef kan worden bereikt".

- 1986 De Wet op de Dierproeven treedt volledig in werking.  
1989 Er wordt een interdepartementaal Platform voor Alternatieven voor Dierproeven ingesteld, dat de ontwikkeling van alternatieven subsidieert.

stoornissen. Dit alternatief wordt nu wereldwijd uitgetest. Men haalt uit een ratte-embryo een deel van de hersenen en de aanlegknop van een poot. Van deze organen maakt men een celsuspensie met collagenase. De cellen laat men in een medium met de teststof verder ontwikkelen. Afwijkingen in de ontwikkeling van beencellen en hersencellen komen binnen een week tevoorschijn. De klassieke dierproef om

afwijkingen bij de ongeboren vrucht te constateren duurt vijf maanden en vergt 150 ratten en 150 cavia's.

De ontwikkelingen op het gebied van de celbiologie hebben het mogelijk gemaakt om een normale lichaamscel te laten fuseren met een kankercel. Het resultaat is een almaar delende en groeiende celcultuur. Deze cellen worden aangeduid als *hybridoma's* (=hybride plasmacytoom). De hybridoma's van lymfocyten en beenmergkankercellen worden gebruikt om *monoklonale antistoffen* te maken. Lymfocyten hebben de eigenschap om tegen lichaamsvreemde stoffen specifieke antistoffen te maken. Door van een lymfocyt die de gewenste antistof produceert een hybridoom te maken, krijgt men een kloon van cellen die één bepaalde antistof produceren: de zogenaamde monoklonale antistoffen. In veel laboratoria vindt de productie van monoklonale antistoffen nog plaats in de buikholte van muizen. In 1989 is er echter bij de Veterinaire Hoofdinspectie een *code of practice* verschenen over het gebruik van produktiedieren voor monoklonale antistoffen. Die beveelt aan de antistoffen *in vitro*, dus met hybridoma's, te bereiden.

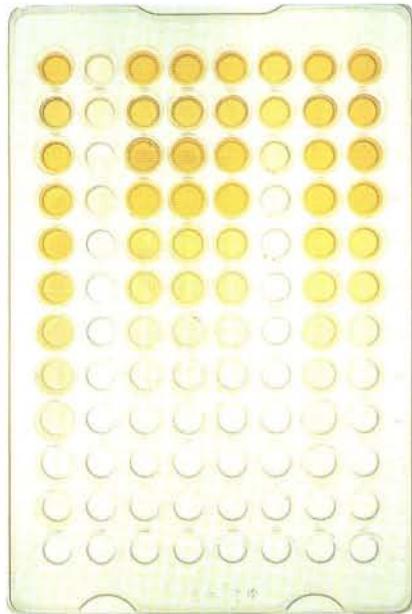
Ook voor de computer is een 'alternatieve' rol weggelegd. CAD-technieken (computer aided design) maken het mogelijk om chemische structuren drie-dimensionaal in de computer op te slaan. Door zo heel veel verbindingen in een databank onder te brengen, samen met hun farmacologische werking en bijwerkingen, ontstaat de mogelijkheid om het verband tussen de ruimtelijke structuur en de werking van de stoffen te doorgroonden. Daarin ontdekte wetmatigheden geven richting aan het zoeken naar nieuwe geneesmiddelen. Met andere woorden, een nieuwe stof wordt eerst in de computer getest op mogelijke bijwerkingen, in plaats van in een dier.

### Verandering van strategie

Er bestaat een lange traditie in het werken met proefdieren, waardoor gewoonten en behoudzucht onderzoekers ervan kunnen weerhouden om energie te steken in een creatieve zoektocht naar andere onderzoeksmethoden. Veel onderzoekers beschouwen het vinden van een alternatief voor experimenten waarbij ze doorgaans gebruik maken van proefdieren, als toeval. Zij vinden een gericht onderzoeksproject

om alternatieven te zoeken in tegenspraak met zichzelf en dus onhaalbaar.

Anderen wijzen op probleemoplossende denkstrategieën en vormen van 'lateraal denken'. Onder lateraal denken verstaan we samenwerking met disciplines buiten het eigen vakgebied, of het 'vertalen' en toepassen van technieken die uit een ander vak afkomstig zijn. Deze denkstrategieën stimuleren de onderzoeker om, voordat hij zich tot de traditionele onderzoeksmethoden wendt, nauwkeurig te formuleren wat voor type antwoord hij zoekt. "Vangt stof X al dan niet het fosfaat weg, waardoor ADP niet meer kan worden terugevormd tot ATP in de laatste stap van de citroenzuurcyclus?" Door vanuit de mogelijke antwoorden te denken, ontstaan nieuwe ideeën voor een cruciaal experiment. Een dergelijke onderzoeksbenadering levert of gedetailleerdere vragen op, of onverwachte aansluitingen bij ontwikkelingen in andere vakgebieden. Het eerste resultert veelal in moleculaire en *in-vitro*-technieken. Het tweede kan leiden tot verrassende alternatieven, zoals het gebruik van een visschub om de binding van een stof met een membraanreceptor te testen. Die kan men afleiden uit de kleurverandering van de pigmentcellen in de schub.



8

10. Stukken huid kunnen in de juiste voedingsoplossing doorgroeien, zodat er steeds stukjes kunnen worden uitgehaald voor irritatiestests. Deze *in-vitro*-techniek levert een aanzienlijke besparing van proefdieren op.

11. Poliovirus, nodig voor de productie van een vaccin, groeit in niercellen. Door de cellen in een reactor op polymeerbolletjes te kweken (foto) kan de nier van één aap een grote hoeveelheid vaccin opleveren.

12. De limb-bud-test is mogelijk geschikt voor het vaststellen van de effecten van een stof op de ongeboren vrucht. Embryonale pootcellen vormen geen kraakbeencellen in aanwezigheid van een teratogene stof. Zonder die stof ontstaat wel kraakbeen (hier blauw gekleurd).



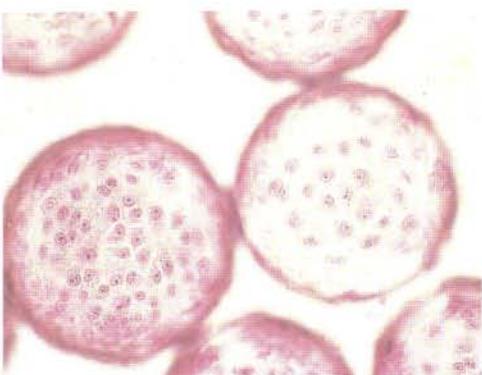
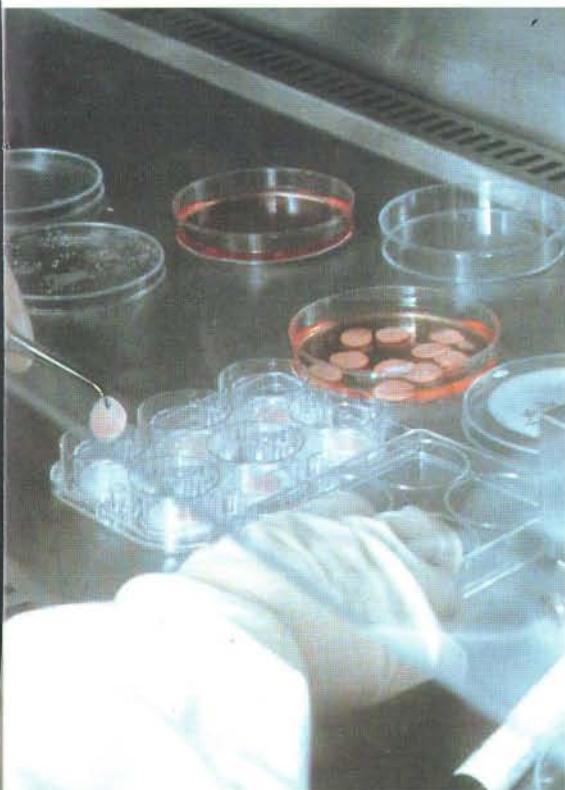
10



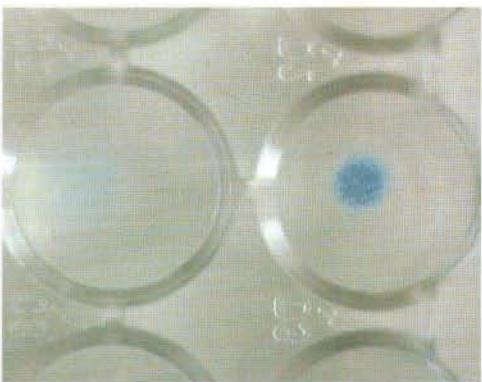
9

8 en 9. Vroeger werd een muis behandeld met een tetanusvaccin en vervolgens geïnfecteerd om de effectiviteit van het vaccin te onderzoeken. Deze muis

kreeg toch tetanus. Tegenwoordig is een specifieke kleurreactie op antistoffen, de ToBI-test (8), voldoende om de werking van het vaccin vast te stellen.



11



12

## Beloning

Degenen die er in slagen om goede proefdierbesparende technieken te ontwikkelen, kunnen zich beloond zien door nationale en internationale prijzen. Zo heeft in 1989 een medewerker van het Rijksinstituut voor Milieuhygiëne (RIVM) de *Prix European* ontvangen. Hij kreeg die prijs ondermeer voor de vermindering en verfijning van het proefdiergebruik die hij wist te bereiken bij de toetsing op werkzaamheid van difterie- en tetanusvaccins, en het meten van de hoeveelheid antistof tegen difterie en tetanus in het bloed van patiënten. Zijn methode staat bekend als de ToBI-test.

In 1990 werd de vierjaarlijkse Nederlandse prijs voor alternatieven, de *Hugo van Poelgeestprijs*, uitgereikt aan de staf van de Nederlandse Hersenbank, een onderdeel van het Nederlands Instituut voor Hersenonderzoek. Traditioneel wordt in het onderzoek naar neurologische ziekten (zoals dementie of schizofrenie)

een ingreep op een dier gepleegd die enkele overeenkomstige symptomen met de te behandelen ziekte oplevert. Het is slechts een schijnbare overeenkomst omdat de oorzaak ervan heel anders is dan bij een zieke mens. De Hersenbank gebruikt voor het onderzoek geen proefdieren, maar hersenweefsel van overledenen. Indien men binnen een paar uur na overlijden kleine stukjes hersenweefsel uitneemt en conserveert, kan men daarmee zinnig onderzoek naar neurologische ziekten uitvoeren. Op het ogenblik levert de Hersenbank aan ruim zestig laboratoria over de hele wereld hersenweefsel. Deze laboratoria laten nu de wetenschappelijk gebrekkeerde diermodellen voor wat ze zijn.

## Alternatieven en hun beperkingen

Studenten kunnen inzicht en kennis ook verwerven met behulp van video's en simulatieprogramma's. Aangezien demonstraties en

practica kunnen mislukken vanwege de individuele variabiliteit van de dieren, technische onvolkomenheden of het falen van docenten en studenten, zijn computerprogramma's effectiever onderwijsinstrumenten dan dierproeven.

In de studie van de celbiologie beschouwt men tegenwoordig de *in-vitro*-benadering als de meest doelmatige. Men heeft alle parameters (zoals zuurstof, voeding en teststoffen) in de hand en de rest van het lichaam kan het experiment niet verstören. Een heel dier is voor celbiologisch onderzoek geen geschikt model. Toch zijn er beperkingen. De meeste cellen in celcultuur verliezen hun specifieke eigenschappen na enkele dagen. Zolang men iets test op korte termijn is dit geen probleem. Bij stoffen waarvan men de effecten op langere termijn wil testen, komt men met deze techniek in de problemen. En helaas zegt het onderzoek aan de onsterfelijke hybridomacellen weinig over het metabolisme van de oorspronkelijke celtypen. Hybridomacellen zijn nieuwe onderzoeksobjecten die binnen het laboratorium zijn gemaakt. Alles wat men in dit nieuwe gebied van celbiologisch onderzoek ontdekt, moet daarom altijd in primaire celculturen op kortlopende effecten of in proefdieren op langlopende effecten worden gecontroleerd.



13

TABEL 2

Alternatieven voor dierproeven in de ruime zin van het woord

	Alternatief	Vermindering	Verfijning	Vervanging
<b>Onderwijs</b>	Audio-visuele middelen			
	Interactieve programma's			
	Mensenproeven			
	Slachtmateriaal			
	Dummies/preparaten	■		
<b>In vitro</b>	Orgaankweken		■	
	Celkweken	■	■	■
	Micro-organismen	■	■	
<b>Strategie-verandering</b>	Weefselbanken			■
	NMR-technieken	■	■	
	Structuur-functie-analyse	■		
	Irritatietest op eieren	■	■	
	Automatisering proefdiergebruik	■	■	
	Databank alternatieve methoden	■	■	
	Ethische scholing onderzoekers	■	■	
	Gedrag en huisvesting	■	■	
	Statistische risicoschattingen	■	■	



13. Ondanks de pogingen van onderzoekers om het gebruik van proefdieren te beperken, vinden dierenbeschermers dat er nog veel niet door de beugel kan. Ze laten dat weten ook.

die de onderzoeker voor een emotioneel dilemma plaatsen. Uit dit spanningsveld groeit een vraag naar alternatieven. Bestaan er mogelijkheden om hetzelfde te onderzoeken zonder daarvoor dieren leed te berokkenen?

De kritiek vanuit de maatschappij treft het dilemma in het hart van elke biologisch en biomedisch onderzoeker. Het valt niet te ontkennen dat sommige proeven vervelend voor de dieren zijn. Het zou anders moeten. Het paradoxale is echter dat het alternatief alleen door deze experts zelf kan worden aangedragen. De snelste weg naar dierproefvrij onderzoek is een constructieve relatie tussen critici uit de maatschappij en dierexperimentele onderzoekers. Elkander de zwarte piet toespelen, zoals in Amerika, Engeland en Duitsland gebeurt, leidt alleen tot verharding en polariteit waaruit alle menselijkheid is verdwenen. De proefdieren zijn daar in elk geval niet bij gebaat.

## Kennis

In de biologie en de biomedische wetenschappen worden veel muizen en ratten gebruikt. De onderzoekers leren daarbij veel over deze diersoorten. Onze kennis van gedrag en fysiologie van ratten is op sommige gebieden groter dan die van mensen. De groeiende kennis over pijn en stress uit het gedragsonderzoek dwingt de onderzoeker steeds meer om behoedzaam met zijn dieren om te gaan. Het zijn de onderzoekers zelf, die zoeken naar wegen om het leed voor de dieren te minimaliseren.

Hier raken de kritiek op dierproeven uit de wetenschap en uit de maatschappij elkaar. Wetenschap is mensenwerk. Biologen zijn veleal mensen die zijn gaan studeren omdat zij geraakt zijn door mysteries van de natuur. Medici zijn gedreven om een oplossing voor menselijke problemen te zoeken. En op een kwade dag ontkomen ze niet aan het doen van dierproeven. Soms zijn het vervelende ingrepen,

Dit artikel heeft alleen betrekking op de situatie in Nederland. België kent geen centrale registratie van proefdiergebruik en er wordt er aan alternatieven nog weinig aandacht besteed.

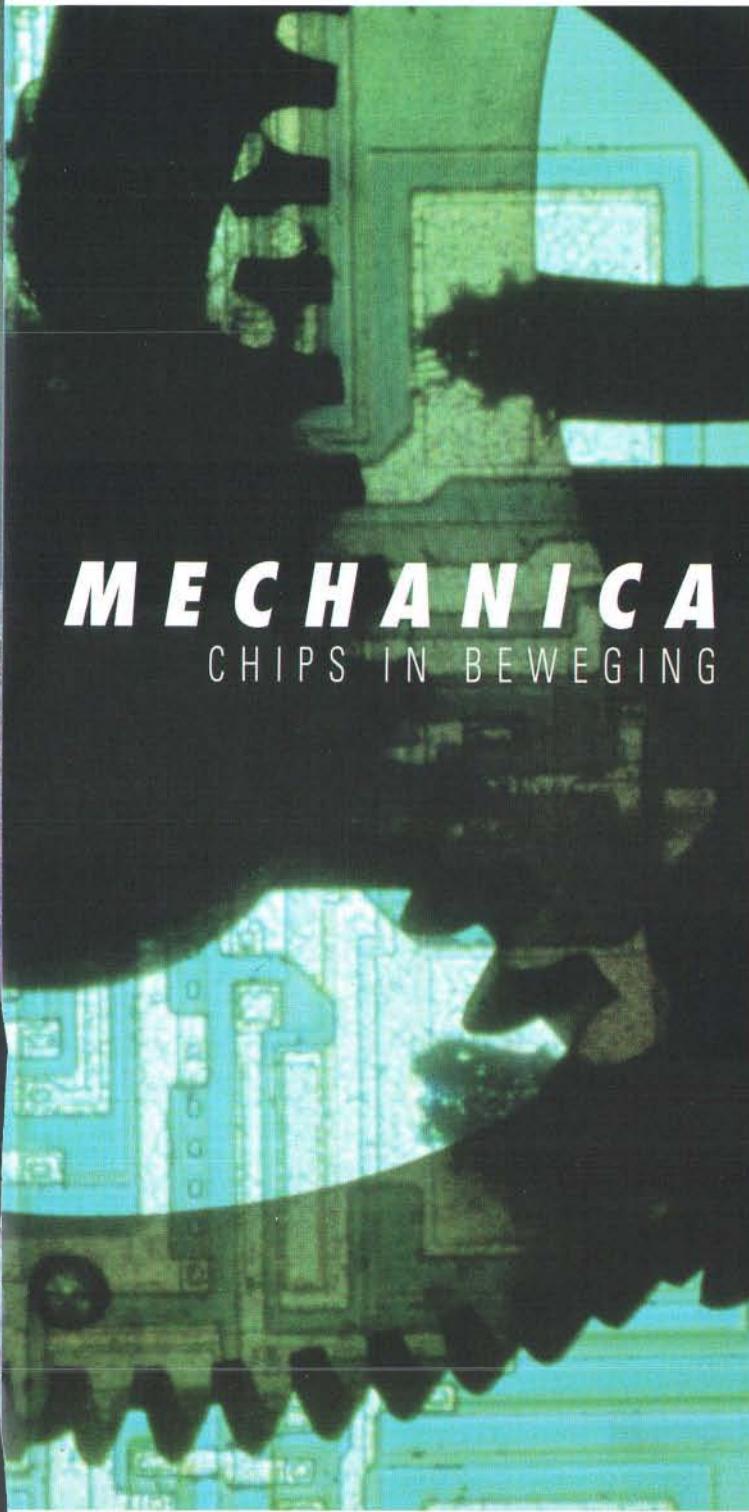
## Literatuur

Zo doende 1989 – Jaaroverzicht van de Sectie dierproeven. Rijswijk: Veterinaire Hoofdinspectie van de Volksgezondheid, 1990.  
Hendriksen CFM. Meer dan routine alleen. Rijswijk: Veterinaire Hoofdinspectie van de Volksgezondheid en Dierenbeschermingsorganisaties, 1987.  
Smit C. Dierproeven, 100 jaar discussie. Zwolle, La Rivière & Voorhoeve, 1989, ISBN 90-6084-841.

## Bronvermelding illustraties

Henk Tukker/Fotobureau 't Sticht, Utrecht, met dank aan CMN BV, Utrecht: pag. 158-159 en 3  
Anti-Vivisectiestichting, Den Haag: 1  
Klaas Koppe/Hollandse Hoogte, Amsterdam: 2 en I-1  
Dienst interne en externe betrekkingen, RU Leiden: 4  
New Brunswick Scientific Benelux BV, Nijmegen: 5  
RCC Notox BV, Den Bosch: 6, 7 en 12  
RIVM, Bilthoven: 8, 9 en 11  
TNO-Voeding, Zeist: 10  
ANP-foto, Amsterdam: 13

**MICRO**



# MECHANICA

CHIPS IN BEWEGING

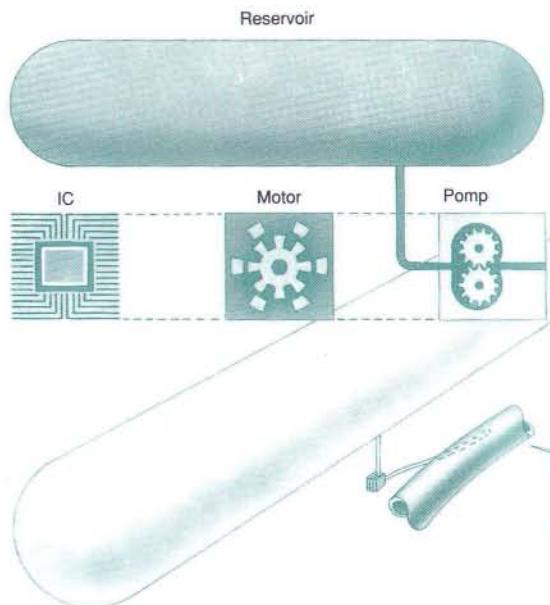
Het begint wat te lijken op het boek van Isaac Asimov, *Fantastic voyage*. Hierin wordt een duikboot met mensen erin sterk verkleind en in de bloedbaan van een patiënt gebracht om een stolsel in de hersenen te gaan verwijderen. Het miniaturiseren van dergelijke, grote voorwerpen is nog steeds science-fiction, maar we beschikken ondertussen wel over de technieken voor het maken van minuscule voorwerpen. Met wat fantasie spreekt men al over microrobots, voortbewogen door micromotortjes, die in bloedbanen virussen aanvallen of aanslag op de vaatwand verwijderen. Voor het blote oog zullen deze robots bijna onzichtbaar zijn. De kunst van het manipuleren van siliciumkristallen, bekend van de moderne micro-elektronica, vormt de basis voor een nieuwe technologie: micromechanica.

H. Leeuwis

3T (Twente Technology Transfer) BV  
Enschede

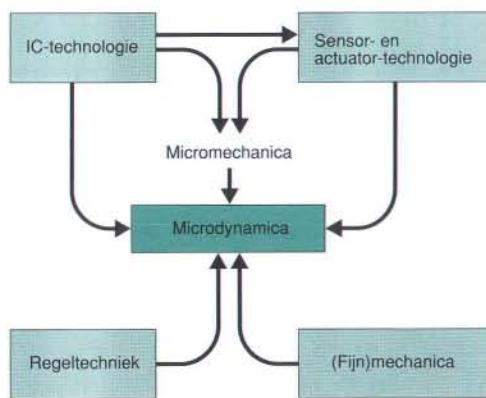
De techniek van het verkleinen speelt al jaren een essentiële rol in de micro-elektronica, die gebaseerd is op silicium-chiptechnologie. Via deze technologie werkt men nu ook aan de vervaardiging van mechanische microstructuren. Deze ontwikkelingen kregen een belangrijke impuls toen in 1987 op een internationale conferentie in Tokyo minusculle losse structuren werden getoond zoals rotortjes, hefboompjes en schuifjes. Een jaar later waren er al elektrostatische micromotoren met afmetingen in de orde van tienden van millimeters. En fantasievolle geesten hebben al de nodige medische toepassingen bedacht voor microrobots.

De nieuwe ontwikkelingen geven aan dat men gerust kan spreken van een revolutionaire ontwikkeling. Het multidisciplinaire karakter van de micromechanica bijvoorbeeld: elektrotechniek (regeltechniek en elektronica), chip-technologie, materiaalkunde en (fijn)mechanica komen hier samen. Met de grote doorbraken in deze technologie ontstaat een nieuwe klasse van produkten die toepassing zal vinden in allerlei gebieden, van professionele apparatuur tot consumentenartikelen. Met name op het gebied van microsensoren en micro-actuatoren (systemen die worden gekenmerkt door beweging, zoals motortjes, pompjes en klepjes) worden op korte termijn heel concrete, nieuwe toepassingen tegemoetgezien. Druksensoren op basis van siliciumtechnologie worden nu reeds toegepast om bloeddruk te meten, in allerlei chemische productie-apparatuur en sinds kort in automotoren, om de efficiëntie ervan te verhogen. Van recentere datum zijn silicium versnellings- en doorstroomsensores (afb. 6).



2

Deze versnellingssensoren zullen eveneens in groten getale hun weg vinden in auto's. Het comfort van het autorijden kan erdoor worden vergroot, omdat door meting van de versnellingen die optreden als gevolg van schokken een actief, 'zelfdenkend' veersysteem mogelijk wordt. Of denk aan het 'airbag'-systeem (een met lucht gevulde plastic zak) dat wordt geactiveerd wanneer de versnellingssensor elektronisch vaststelt dat er sprake is van een botsing. Dit vergroot de veiligheid van de inzittenden aanzienlijk. Doorstroomsensoren zijn eveneens interessant voor toepassing in auto's omdat door meting van de gasstroom de efficiëntie van de motor kan worden verhoogd.

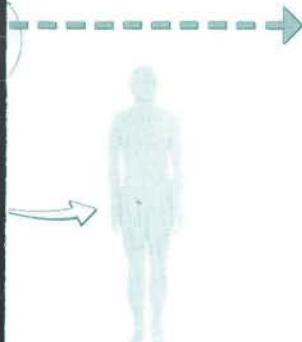


1

### Insulinepompen

Op langere termijn zullen de grenzen van de miniaturisering vooral in de medische sfeer verschuiven, aangezien daarbij de uiterst kleine afmeting van groot belang is. Gedacht wordt aan implanteerbare (insuline)pompen (afb. 2), diagnostische en therapeutische catheters en 'micromanipulatie' van cellen. Wellicht zullen er ook nieuwe behoeften ontstaan waar men op dit moment nog geen idee van heeft. Terugkij-

1. De technieken die men gebruikt in de micromechanica zijn afkomstig uit de chiptechnologie en de zogenaamde sensor- en actuatortechnologie. Integratie met de regeltechniek en de (fijn)mechanica resulteert in een nieuw vakgebied: de microdynamica.
2. Een denkbare toepassing is de pomp van dit implanteerbaar doseersysteem voor insuline. Het reservoir vult men eens per maand met een injectie-naald. Het systeem zal automatisch kunnen werken als met een implanteerbare glucose-sensor.
3. Een van de dynamische schakelingen die men heeft gemaakt, zijn deze actuatoren, die net zo werken als bimetalen. Zij hebben een lengte van 0,5 mm. Door verdere ontwikkelingen in de microdynamica zijn nog kleinere structuren te ontwikkelen.



3

kend in de geschiedenis zijn voldoende voorbeelden aan te wijzen waaruit blijkt dat in tien tot vijftien jaar ontwikkelingen kunnen plaatsvinden die niemand voor mogelijk hield.

De oorsprong van de technologie om mechanische microstructuren te maken ligt bij diverse Amerikaanse universiteiten en onderzoeks laboratoria. In de jaren zeventig ontwikkelde men daar processen waarmee gaten en groeven met afmetingen in de orde van honderden millimeters in een siliciumschijf konden worden geëetst. Zo ontwikkelden medewerkers aan de universiteit van Stanford op een enkel siliciumschijfje een complete gaschromatograaf, een apparaat voor de chemische analyse van een gasmengsel. Deze techniek vormde de basis voor de dunne membranen in de huidige generatie drucksensoren.

De voordelen van de micromechanica-technologie zijn dezelfde als die van de chiptechnologie: de gelijktijdige verwerking van groepen schijven met elk honderden componenten, maakt het mogelijk grote aantallen goedkoop en met een zeer constante kwaliteit te produceren. En bovenal kunnen er vormen van zeer kleine afmetingen worden gemaakt.

Met de chiptechnologie als achtergrond is

het vanzelfsprekend dat tot nog toe voornamelijk silicium als uitgangsmateriaal fungert. Het mineraal kwarts wordt in mindere mate ook toegepast. Men gebruikt in de micromechanica dezelfde apparatuur als in de chiptechnologie en die is gericht op het verwerken van de standaard siliciumschijven. Bovendien is een aantal mechanische eigenschappen van silicium zelfs beter dan die van staal. Dit materiaal is eveneens zeer aantrekkelijk als men toekomstige geïntegreerde systemen overweegt. Dan gebruikt men op dezelfde chip de mechanische (micromechanische componenten) en de elektronische eigenschappen (micro-elektronica) van silicium (afb. 6).

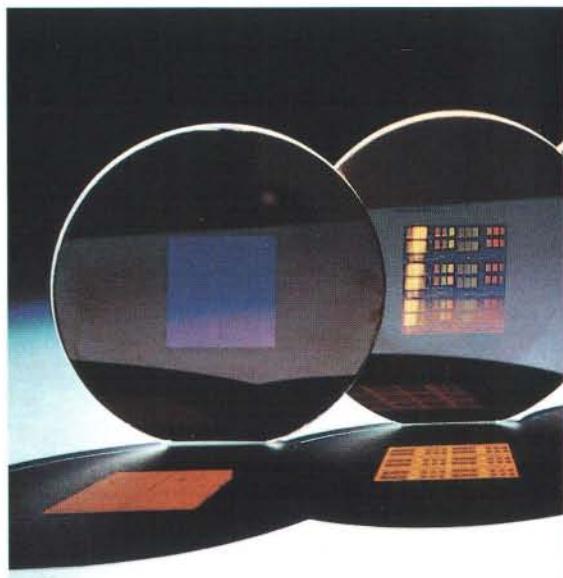
De micromechanica vult de conventionele fijnmechanica aan. In dimensies gezien is er een overgangsgebied waarin we beide technieken kunnen toepassen, zo rond afmetingen van 0,1 tot 1,0 mm. Hier komen de voordelen van beide technieken tot hun recht. Een voorbeeld hiervan is de minimicrofoon, die nu nog op conventionele wijze wordt vervaardigd, maar die men straks micromechanisch zal produceren (zie Intermezzo).

De micromechanica-technologie stelt ons in staat allerlei kleine vormen te maken door het

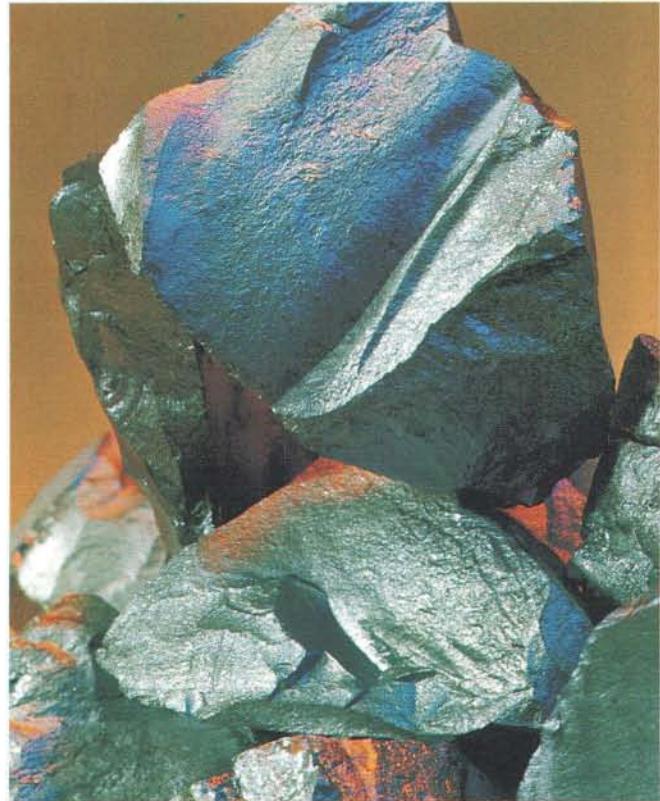
aanbrengen en wegetsen van dunne lagen op en in een siliciumschijf. Voorbeelden zijn, naast de al eerder genoemde membranen, zeer kleine gaten en groeven, balken, assen en losse, vrijliggende structuren. Hiermee zijn allerlei componenten te vervaardigen zoals tralies, diafragma's, filters, veren, tandwieljes, overbrengingen en motortjes (draaiend en verschuivend). Kenmerkend is dat veel van deze mogelijkheden nog geen reëel haalbare toepassing in de praktijk hebben - wat moet men met een micro-motor?

### Micromachining

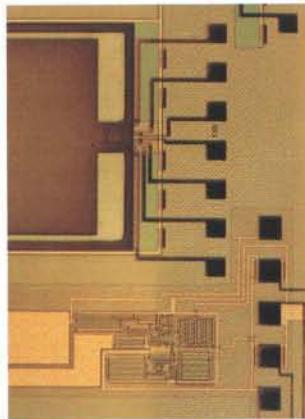
De term micromechanica omschrijft het gehele technologiegebied. Dat betekent dat zowel ontwerpen, modelleren als vervaardigen daaronder vallen. Bij het werken met siliciumkristallen (*micromachining*, een soort microwerktuigbouwkunde) gebruikt men technieken als fotolithografie, etsen en het chemisch of fysisch



4

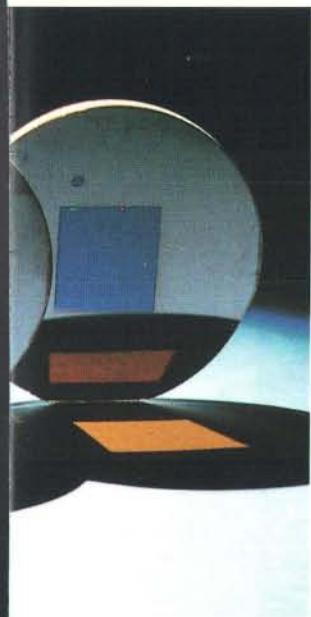


5



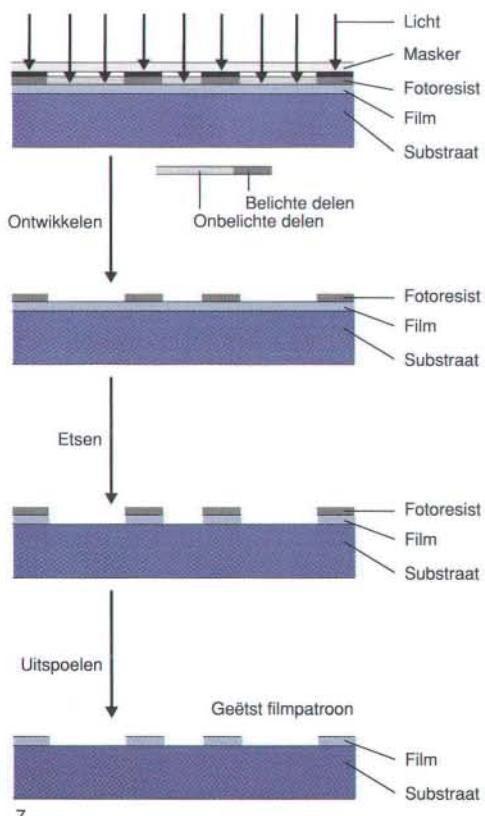
5. Uit dit ruwe brok silicium kan men uiteindelijk minuscule motorjes maken.

6. De versnellingssensor is gekoppeld aan een CMOS-versterker, die op hetzelfde plakje silicium is gebouwd. De mogelijkheid tot zo'n vorm van integratie maakt silicium een populair materiaal in de micromechanica.



4. Deze drie schijven zijn maskers voor de productie van transistoren met röntgenlithografie. Met deze vorm van lithografie zijn zeer kleine structuren te realiseren.

7. Bij het fotolithografisch proces belicht men de lichtgevoelige laag (fotoresist) via een glasmasker met daarop het gewenste patroon. De positieve fotoresist lost na ontwikkeling op, maar de negatieve niet. Na etsen van de onderliggende laag (film) resulteert een substraat met daarop een patroon in de laag dat overeenkomt met het patroon op het masker bij gebruik van positieve fotoresist of het omgekeerde patroon bij negatieve resist.



aanbrengen van nieuw materiaal. We onderscheiden twee benaderingswijzen: 'bulk-micromachining' en 'surface-micromachining'.

Bulk-micromachining is het vormgeven van driedimensionale structuren in de siliciumschijf door silicium te verwijderen. Het eenvoudigste voorbeeld hiervan is de vorming van het membraan van een drucksensor, dat door middel van etstechieken in de siliciumschijf ontstaat.

Surface-micromachining is een nieuwe ontwikkeling, waarbij driedimensionale structuren op of aan het oppervlak van de siliciumschijf worden gevormd. Allereerst wordt een hulplaat op het siliciumoppervlak aangebracht, gevolgd door een tweede laag. Vervolgens etst men de hulplaat weg, zodat grotendeels of geheel vrijliggende structuren ontstaan, bijvoorbeeld een rotor van een micromotor.

Essentieel voor de micromechanica is de oriëntatie van het monokristallijne, kubische rooster van de siliciumschijf. In dit rooster liggen de siliciumatomen in de hoekpunten van een kubus. Deze basiscel herhaalt zich in drie richtingen. De schijven zijn verkrijgbaar in verschillende typen waarbij de oppervlakken in een bepaald kristalvlak (een doorsnede van de kubus) liggen. Etsen is het verwijderen van delen van zo'n siliciumkristal met behulp van chemicaliën.

### Fotolithografie

Omdat slechts plaatselijk moet worden geëtst, wordt eerst een masker gevormd met behulp van fotolithografie (afb. 7). Deze vormgevingstechniek, die zijn oorsprong heeft in de grafische industrie, stond aan de basis van de chip-technologie. Om steeds kleinere structuren op en in silicium te maken, heeft de fotolithografie een enorme progressie gemaakt. Er bestaat ondertussen apparatuur waarmee we structuren kunnen maken die kleiner zijn dan een micrometer. Bedenk hierbij dat een mensenhaar een diameter heeft van 100 micrometer! Bij de technologie voor sensoren, actuatoren en de micromechanica zijn deze kleine afmetingen (nog?) niet nodig.

Voor de fotolithografie zijn fotografische maskers nodig, die op een glasplaat worden vervaardigd. Dit geschiedt computergestuurd met speciale ontwerpprogramma's die het gewenste patroon tekenen. Een siliciumschijf wordt voorzien van een polymeerlaag van en-

## Vervaardiging van een mini-microfoon

Nederlandse onderzoekers ontwikkelden een miniautumicrofoon, een zeer kleine akoestische sensor (afb. I-1). Dit apparaatje zal worden toegepast in hooroestellen, waarin tot nog toe microfoons worden gebruikt die met behulp van conventionele fijnmechanische bewerkings- en assemblagetechnieken zijn vervaardigd.

Het principe van de microfoon is gebaseerd op de werking van een condensator. De microfoon bestaat uit een silicium microfoonlichaam dat is vervaardigd via bulkmicromachining. Daarop is een met goud gemaaliseerd membraan van de kunststof Mylar gespannen. Het geheel vormt een condensator, waarvan de capaciteit varieert wanneer door geluidstrillingen de afstand verandert tussen de flexibele elektrode (het gemaaliseerde Mylar) en de vaste elektrode, oftewel de siliciumbodem van de holte. Een siliciumdioxydelaag fungeert als een inwendige spanningsbron van de condensator, net als het diëlektricum in elektretmicrofoons. Deze elektretlaag wordt tot enkele honderden volt opgeladen en is te vergelijken met een magneet in een elektromagnetisch systeem, waarin bij veranderende magneetflux eveneens een spanning wordt opgewekt.

Alle stappen in de productie van deze minimicrofoon sluiten aan bij de micromechanica-technologie: het vormen van het microfoonlichaam, het elektret en het gemaaliseerde membraan, en de belading van het elektret. Daardoor kunnen deze microfoons – in grote hoeveelheden tegelijk – geheel op siliciumschijven worden vervaardigd. De voordelen van de aldus vervaardigde minimicrofoon zijn gelijk aan

die van chips: lage prijs, hoge reproduceerbaarheid en kleine omvang ( $3,0 \times 3,0 \times 0,3$  mm).

De technieken die men toepast bij de vervaardiging van de microfoon, zijn fotolithografie en, afwisselend, etsen en oxyderen van silicium. Bij de vervaardiging gaat men uit van een thermisch geoxydeerde siliciumschijf (I-2a). Na vormgeving van het oxyde met behulp van fotolithografie en etsen in waterstofferfluoride, etst men het silicium anisotrop met kaliumhydroxyde. Daarbij ontstaat een holte met de typische, schuin aflopende wanden (afb. I-2b). Vervolgens wordt de schijf weer geoxydeerd (afb. I-2c). Door fotolithografische bewerking en etsing aan beide zijden van de schijf, ontstaan de openingen voor de v-groeven, de lijmgaten en de akoestische gaten. Vervolgens wordt er geëetst tot de gaten door zijn. Het etsen van de v-groeven stopt automatisch (afb. I-2d). Het aanwezige oxyde wordt weggeëet met waterstofferfluoride, waarna de schijf weer wordt geoxydeerd (I-2e). Na een speciale behandeling kan het dioxyde in de holte worden opgeladen tot een paar honderd volt. Het Mylar-membraan zet men daarna vast met behulp van een polymeer dat in de lijmgaten wordt verstoven. Een laag goud op het membraan completeert de microfoon.

Hoewel het aanbrengen van het kunststofmembraan aansluit bij de micromechanica-technologie, wordt er inmiddels gewerkt aan een microfoon die we met nog meer recht ‘all silicon’ kunnen noemen. Bij de productie van die microfoon gebruikt men dan siliciummembranen, hechtechnieken en surface-micromachining.

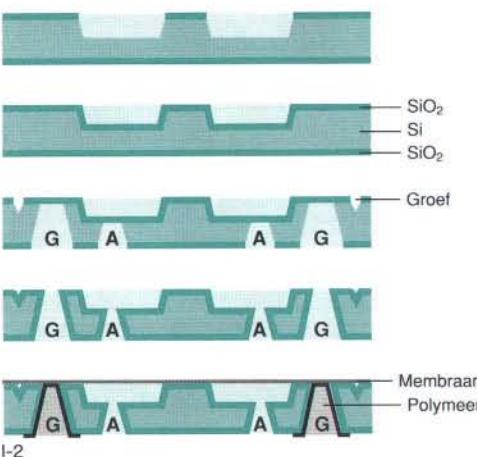
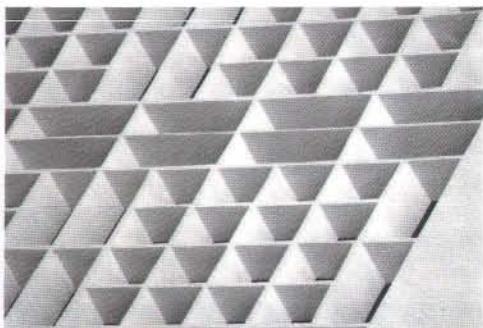
kele micrometers dik (of beter: dun), die gevoelig is voor ultra-violet licht. Deze fotogevoelige laag is na een bewerking resistent tegen met name zure etsmiddelen en wordt daarom fotoresist genoemd. In een speciaal apparaat, de *mask aligner*, wordt de schijf via het masker belicht. Door de belichting verandert de fotogevoelige laag chemisch van structuur, waardoor na een speciale behandeling (ontwikkelen) een schijf overblijft met aan het oppervlak een fotoresistpatroon dat overeenkomt met het gebruikte maskerpatroon. Waar delen van oppervlaktelagen niet zijn bedekt met fotoresist, kan de laag vervolgens worden weggeëet. De laatste stap betreft tenslotte het verwijderen van de fotoresist.

### Geëetste oppervlakken

Om vrijliggende delen van lagen of het siliciummateriaal zelf te etsen, bestaan er twee soorten technieken, namelijk de droge en de nat-chemische etstechnieken. Bij de nat-chemische etstechnieken etst men de laag die moet worden verwijderd met een reactieve oplossing, bijvoorbeeld een zuur of een base. Een van de bekendste etsmiddelen is kaliumhydroxyde. Nat-chemisch etsen van silicium biedt vele mogelijkheden om driedimensionale structuren te vervaardigen, doordat de ettsnelheid afhangt van de kristaloriëntatie en de gebruikte etsoplossing (afb. 8). Als de snelheid varieert waarmee bepaalde etsmiddelen verschillende kris-



I-1

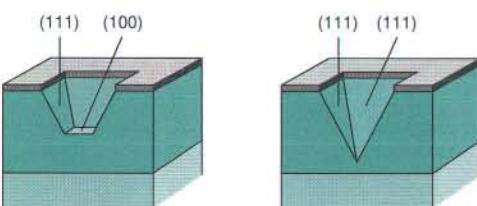


I-2

I-1. De linkse SEM-foto van het microfoorlighaam toont de bovenzijde, met duidelijk herkenbare vierkante akoestische gaten, langwerpige hechtgaten en V-groeven. De rechterfoto laat de onderzijde zien. De schuine (111)-zijwanden, als gevolg van het anisotrop etsen, vallen goed op.

I-2. Een minimicrofoon wordt in een aantal stappen vervaardigd uit een plakje silicium (a). De diepte van een holte van  $2.5 \times 2.5$  mm, bepaalt de afstand tussen de elektroden ( $20 - 40$   $\mu\text{m}$ ). In de holte is een mem-

braansteunpunt geconstrueerd (b). Smalle V-groeven ( $200$   $\mu\text{m}$  lang) aan de bovenkant van de schijf dienen als hulpmodel bij het afbreken van de microfoons van de schijf. In de bodem worden akoestische gaten (A) geëetst ( $20 \times 20$   $\mu\text{m}$ ) om te voorkomen dat de bewegingen van het membraan door de afgesloten lucht worden gedempt (d). Hechtgaten (G), met een oppervlak van  $700 \times 70$   $\mu\text{m}$ , dienen voor het bevestigen van het opgespannen Mylar-membraan via de achterkant met een hechtmidel (f).



8

8. De etssnelheid van het basische kaliumhydroxyde is loodrecht op de (100)-vlakken ongeveer 500 maal groter dan op de (111)-vlakken (diagonaalvlak). Hierdoor kan men 'anisotrop' etsen. Een

vierkante opening in een masker van fotoresist op een (100)-schijf, levert een put op met schuine (111)-zijwanden en een vlakke (100)-bodem (a). Die bodem verdwijnt als lang wordt doorgeëetst (b).

talvlakken etsen, spreken we van *anisotrop etsen*. Deze techniek wordt toegepast om driedimensionale structuren te vormen.

De diepte van een geëetste holte hangt af van de etsijd en van de samenstelling en temperatuur van de etsoplossing. Deze diepte is redelijk reproduceerbaar. Daardoor kan bijvoorbeeld bij de productie van drukopnemers de membraandikte aan de hand van de etsijd worden bepaald.

Er zijn echter nauwkeuriger technieken om het etsen te stoppen. Deze zijn gebaseerd op het doten (verontreinigen) van een laag aan het oppervlak van de siliciumschijf met vreemde ionen, meestal van fosfor of borium. In een sterk gedoteerde laag is de snelheid van het ets-

middel EDP een factor 200 lager dan in ongedoteerd silicium. Het etsen stopt dus in de praktijk wanneer zo'n gedoteerde laag wordt bereikt. Zo zijn zeer dunne membranen te maken in de orde van enkele micrometers. Een belangrijk nadeel van nat-chemisch etsen is dat er meestal sprake is van onderetsen, waardoor het patroon in de geëtste laag iets afwijkt van het maskerpatroon (afb. 10).

Omdat het gangbare fotoresistmateriaal niet bestand is tegen de silicium-etsmiddelen, is het ongeschikt als etsmasker en is een extra stap nodig. Het fotoresistmasker dient voor het vormgeven van het eigenlijke silicium-etsmasker. Dat ontstaat door oxydatie van de oppervlaklaag met stoom tot siliciumdioxyde. De genoemde silicium-etsmiddelen tasten dit oxyde niet aan, zodat het als maskermateriaal kan dienstdoen. Het oxyde zelf wordt geëtst in een waterstoffluoride-oplossing. Deze oplossing tast namelijk het siliciumkristal zelf en de fotoresist niet aan.

Van groot belang voor de surface-micromachining is het etsen van de hulplaat. Door deze, meestal een paar micrometer dikke, laag tussen twee andere (dunne) lagen weg te etsen, ontstaat er een vrijliggende structuur. Eigenlijk is hier sprake van een zeer extreem (en gewenst) geval van het zojuist beschreven onderetsen. De gebruikte etsoplossing dient een aanzienlijk verschil in etssnelheid te vertonen tussen het materiaal van de hulplaat en de rest van de structuur.

Bij de recent ontwikkelde, droge etstechnieken treedt in minder mate onderetsing op. Daardoor zijn nog kleinere structuren reproduceraar te maken en dat is van groot belang voor de chiptechnologie. Voor de micromechanica is deze techniek in het algemeen (nog) van ondergeschikt belang, maar bij de vervaardiging van micromotoren is ze reeds essentieel. Deze droge etstechnieken zijn gebaseerd op de etsende eigenschappen van gasontladingen (plasma's).



9



## Depositie van dunne lagen

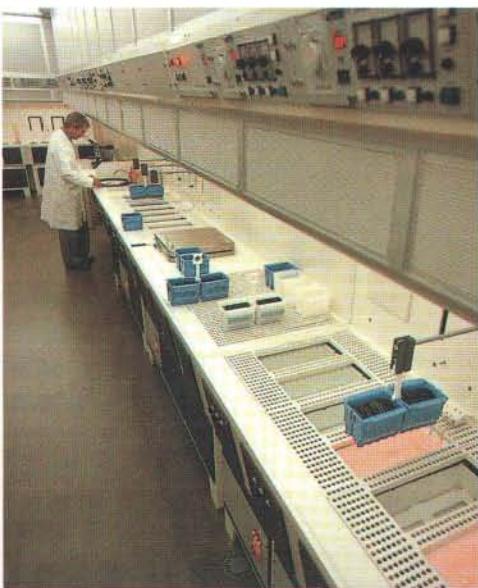
Bij surface-micromachining brengt men met allerlei technieken op de siliciumschijf dunne lagen aan waarmee de driedimensionale structuur wordt opgebouwd. De zogenaamde fysische technieken gaan uit van het vrijmaken van atomen uit een bron. Bij het opdampen wordt de bron verhit, waardoor het bronmateriaal verdampst. Bij sputteren worden atomen vrijgemaakt door de bron te beschieten met edelgas- ionen. De vrije atomen slaan bij beide technieken vervolgens neer op de (relatief) koude siliciumschijf. Zowel metalen als oxyden kunnen op deze manier worden opgebracht (afb. 12).

Bij de chemische depositie reageren gassen ter plaatse van de schijf waarbij reactieproducten op de schijf neerslaan. Op deze wijze worden zowel polykristallijn silicium, dat veel wordt toegepast bij surface-micromachining, opgebracht als veel siliciumverbindingen (siliciumdioxyde en -nitride, metaaloxyden).

Verder bestaan er technieken om siliciumschijven en glasschijven aan elkaar te hechten zonder gebruik te maken van conventionele lijm. Dit vergroot aanzienlijk de mogelijkheden om driedimensionale vormen te maken, zoals geheel geïsoleerde holtes achter membranen. De wetenschappelijke achtergrond van deze technieken is niet goed bekend, maar aan de hand van experimenteren is men erachter gekomen dat (hoge) temperatuur, druk en elektrostatische kracht een chemisch proces kunnen veroorzaken waardoor de grensvlakken (min of meer) verdwijnen. Ook worden tussenliggende, opgedampte hechtlagen toegepast, die onder verhoogde temperatuur versmelten met de schijven.

## De revolutionaire micromotor

De vervaardiging van een micromotor ziet men als dé technologische doorbraak op het gebied van de micromechanica (afb. 14). De groep van



11

9. Bij het maken van micro-mechanische en micro-elektronische produkten is het zaak om zeer schoon en stofvrij te werken. In deze branche werkt men doorgaans, gekleed in speciale pakken, in zogenaamde *clean rooms*.

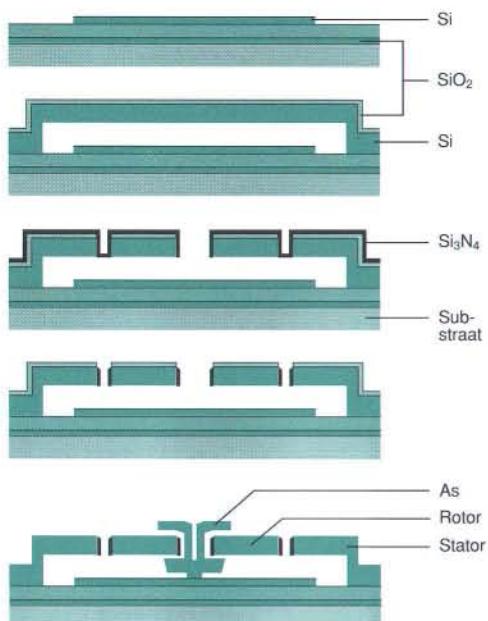
10. Bij normaal etsen wordt een laag loodrecht langs de resist afgebroken (a). Een belangrijk nadeel van nat-chemisch etsen is het mogelijke optreden van onderetsing (b en c). In dat geval wordt ook onder de fotoresist geëtst.



12

11. Het etsen is een chemisch proces, waarbij een aangebracht etsmiddel een onbedekte laag wegvreest.

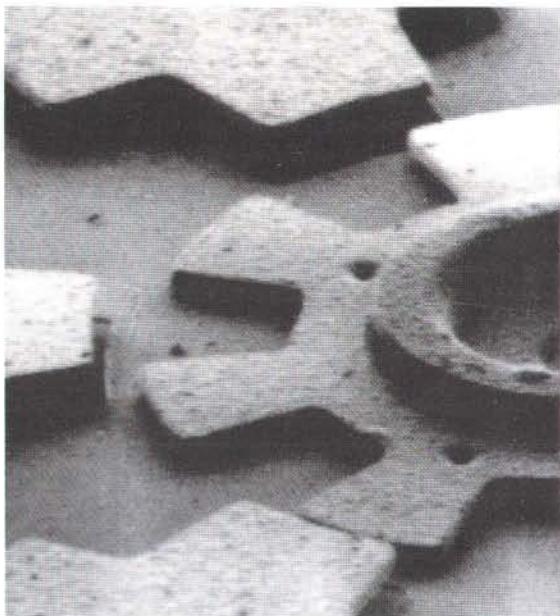
12. Deze schijven worden voorzien van een siliciumnitride-laag door middel van het zogenaamde sputteren. Het plasma-opdampen is een fysische depositie-methode.



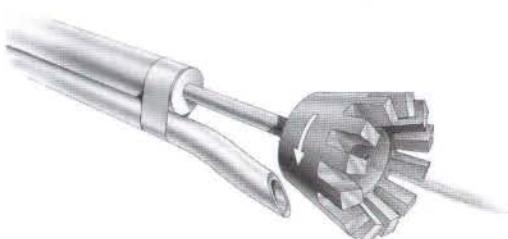
13

Prof. Muller van het Berkeley Sensor and Actuator Center slaagde er in 1988 in om het eerste exemplaar te vervaardigen. Het geheim van de smid is de toepassing van een hulplag, die aan het eind van het proces wordt 'opgeofferd' om de rotor vrijliggend te maken. Vandaar de benaming 'sacrificial layer' voor deze hulplag. Omdat de gehele constructie bestaat uit een aantal dunne lagen die op het siliciumsubstraat worden aangebracht, spreekt men hier van surface-micromachining.

De opbouw van de motor is in essentie gelijk aan een 'macromotor'. Zo ontstaan er tijdens de vervaardiging uit polykristallijn silicium een naaf, een rotor en een stator (afb. 13). De nietige rotor met een diameter van 120 micrometer wordt elektrostatisch bekrachtigd. Zoals bekend trekken tegengestelde ladingen elkaar aan. Een voorbeeld uit het dagelijks leven is het stof dat zich in grote hoeveelheden op de beeldbuis van een televisie verzamelt. Van dit effect wordt gebruik gemaakt om de rotor aan het draaien te krijgen. Door een spanning van enkele honderden volt op twee tegenover elkaar gelegen statorpolen te zetten, worden de dichtstbijzijnde rotorpolen aangetrokken. Door beurtelings en rondgaand deze spanning op verschillende poolparen te zetten, zal de ro-



14

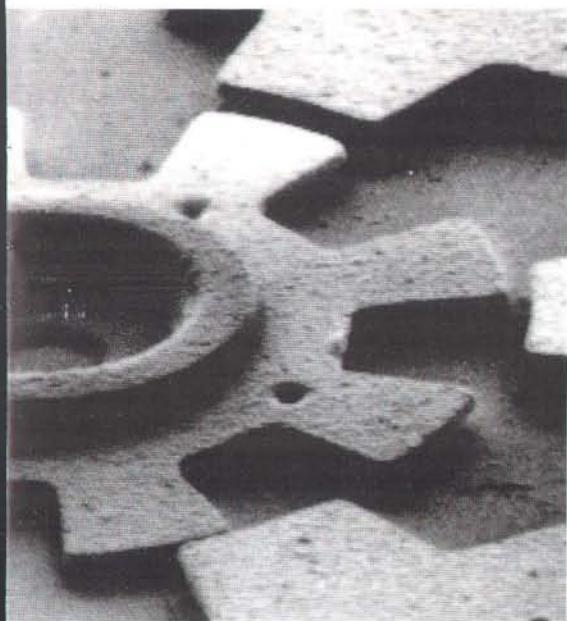


15

13. De 'vaste' delen van de motor (rotor, stator en naaf met geraarde bodemplaat) zijn opgebouwd uit drielagen polysilicium. Met behulp van een aantal slimme etsstappen (zowel 'nat' als 'droog') werden aangebrachte laagjes zoals de hulplag van fosforsilicaatglas, weggeëist waarbij ook de beweegbare rotor ontstond.

14. Deze motor heeft een snelheid van 12 toeren per minuut. Een ander type, met acht rotoren en 24 statoren, haalt 500 tpm. De diameter van zo'n motor is circa een tiende millimeter.

15. Een mogelijke toepassing van micromechanica in de verre toekomst: het schoonmaken van dichtgeslibde aderen.



tor gaan ronddraaien. De maximaal bereikte snelheid van een dergelijke motor bedraagt vijfhonderd toeren per minuut. Een theoretische waarde ligt in de orde van 100 000 tpm, maar dan moet slijtage als gevolg van de wrijving en vervuiling vermijdbaar zijn. In de praktijk hield deze motor het slechts één minuut vol. Latere ontwerpen vertonen al veel betere eigenschappen.

### Nieuwste ontwikkelingen

Bovengenoemde technologische hoogstandjes kunnen worden gebruikt om allerlei ingewikkelde structuren met even gecompliceerde functies te maken. Tot nu toe is men op onderzoeks niveau vooral bezig deze nieuwe wereld te ontdekken en de mogelijkheden na te gaan, zonder zich veel te bekommeren om de praktische toepassingsmogelijkheden. De micromotor is hiervan een mooi voorbeeld. De futuristische micromechanische frees (afb. 15) is natuurlijk bij uitstek geschikt om de aandacht te trekken maar heeft voorlopig niets met de werkelijkheid te maken. Er is echter een ontwikkeling die erop gericht is het vrije geëxperimenteer wat meer te laten voor wat het is en de problempunten voor praktische realisaties aan te

pakken. Aspecten als (re)produceerbaarheid, gestandaardiseerde technologie, ontwerpmethoden, wrijving, smering en dergelijke zijn hierbij belangrijk. Zo wordt het wrijvingsprobleem serieus bestudeerd en er wordt zelfs geopperd door toepassing van supergeleidende materialen geheel wrijvingsloze ophangingen te maken. Daarnaast vraagt en verwacht men inbreng vanuit andere vakgebieden, zowel wat het genereren van toepassingsmogelijkheden als het gebruik van methodieken uit die vakgebieden betreft.

Voor technologische doorbraken zoals de vrijliggende structuren en de micromotoren is voorlopig geen plaats meer, zo lijkt het. Wel zijn er ontwikkelingen van een minder spectaculair gehalte, zoals de realisatie van geheugenmetaal in dunne lagen. Dit materiaal heeft de potentie om de piezo-elektrische materialen als actuatorelement te verdringen. Pompjes en kleppjes lijken overigens niet ver meer van toepassing bij medische doeleinden, zoals voor automatische toediening van medicijnen en bij chemisch-analytische apparatuur.

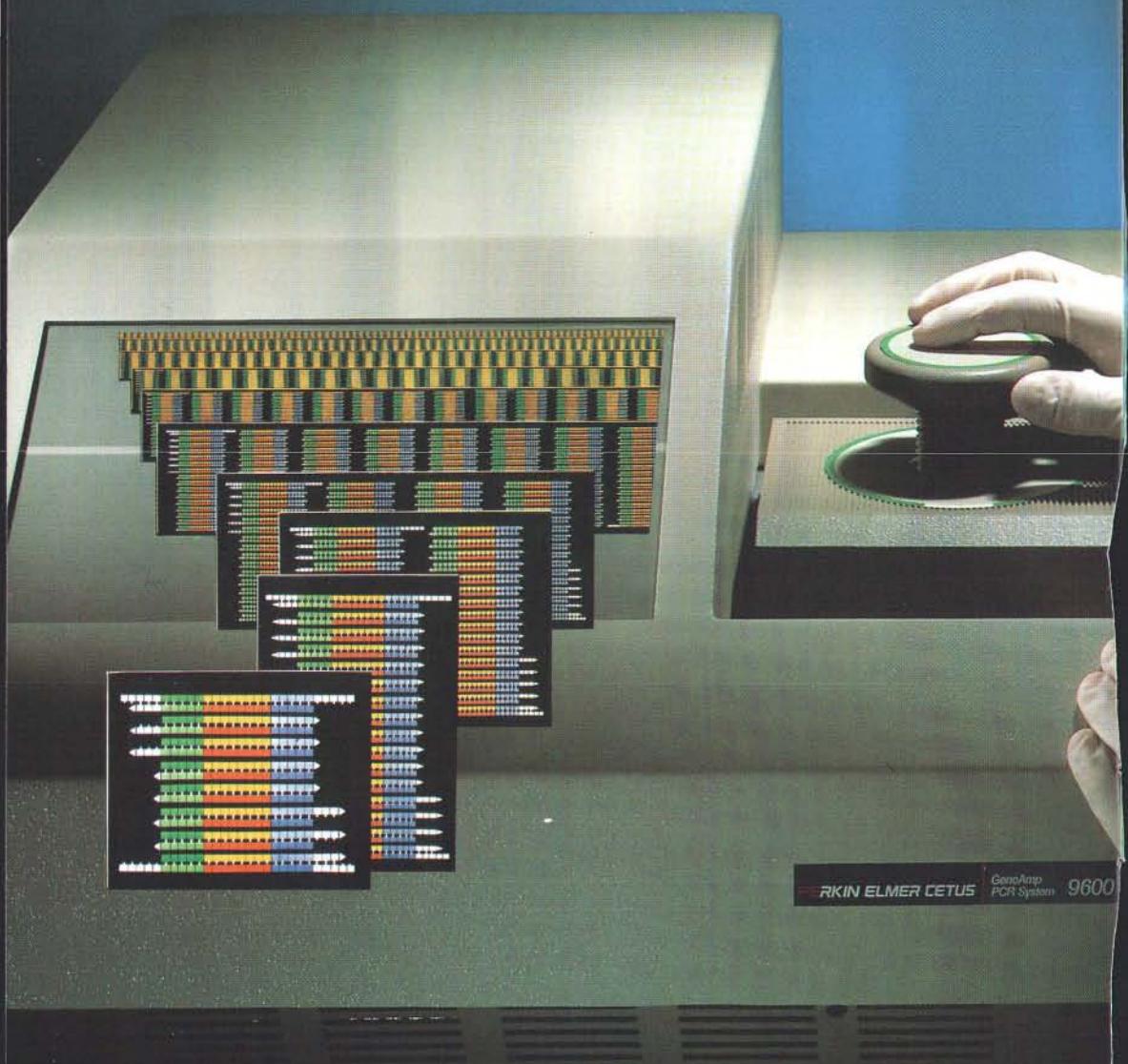
De micromechanica is nog volop in beweging en zal dat voorlopig wel blijven. De kwaliteit en vooral de kwantiteit van het onderzoek nemen sterk toe en gelukkig is er een steeds grotere belangstelling voor de micromechanica vanuit het bedrijfsleven. Zowel Nederland — de universiteiten van Twente en Delft en bedrijven als Sentron, 3T, Microtel en Xensor Integration — als, wat aarzelend, België (Leuven), spreken internationaal een stevig woordje mee bij deze ontwikkelingen.

Dit artikel is voor een belangrijk deel gebaseerd op een aantal artikelen van de auteur en van Ir E.C.C. van Woerken in MicroSelekt, een uitgave van de Stichting Centra voor Micro-Elektronica, Delft, Eindhoven en Enschede.

### Bronvermelding illustraties

- Harald Sund, Image Bank: pag. 170-171.
- Jan ten Hove, CME Twente: 2, 15.
- Universiteit Twente: I-1.
- Fraunhofer-Institut für Mikrostrukturtechnik, Berlijn: 3, 4, 6.
- Philips, Eindhoven: 5, 11, 12.
- SGS-Thomson Microelectronics. Uit: Nigel Calder en Theo Martens, red Wetenschap en technologie in Europa. Maastricht: Natuur & Techniek, 1990: 9.
- De overige illustraties zijn afkomstig van de auteur.

Voor het vermenigvuldigen van DNA met de polymerase-kettingreactie, beschikt men tegenwoordig over slimme apparaten. Tijdens elke cyclus, bepaald door temperatuurveranderingen, verdubbelt een enzym in het apparaat het gewenste stukje DNA.



**CETUS** GenAmp PCR System 9600

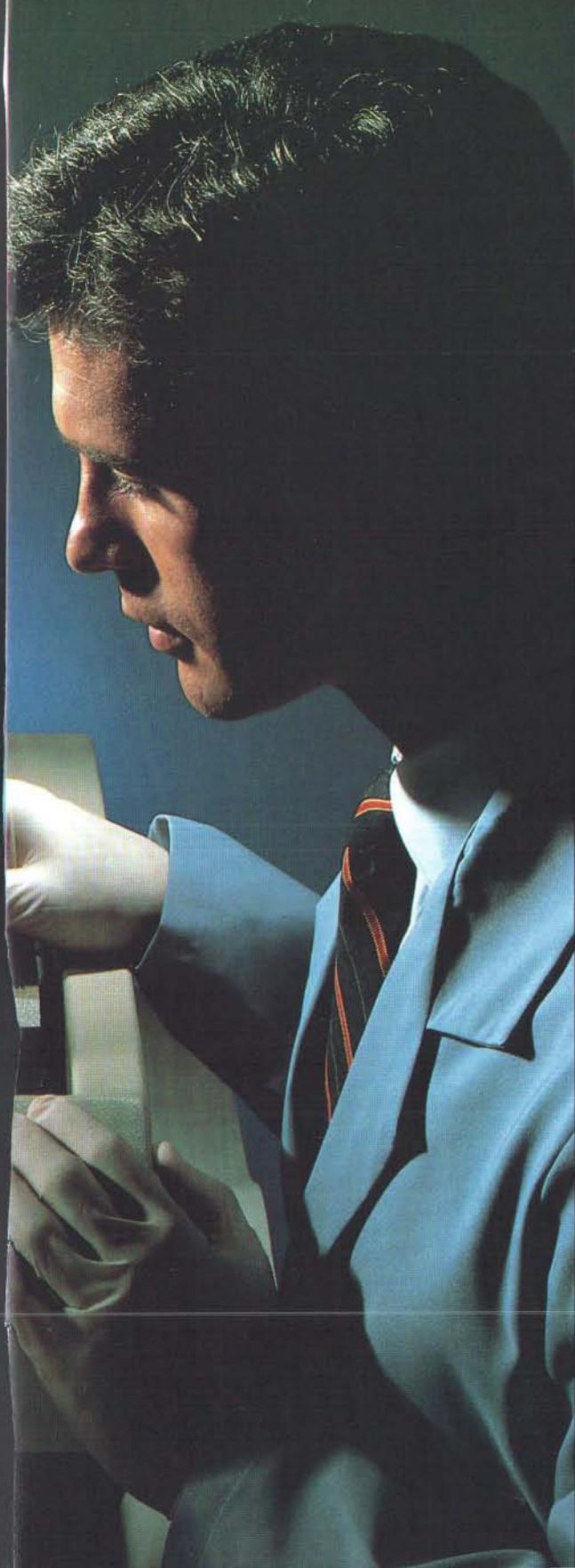
# KOPIEËN KOPIËREN

Tijdens een nachtelijke autorit in 1983 in de bergen van Noord-Californië, kwam dr Mullis op een lumineus idee. Hij bedacht dat het mogelijk was om zonder tijdrovende kloneeringsstappen een specifiek DNA-fragment miljoenen malen te vermenigvuldigen. Dit idee werd uitgewerkt en resulteerde in een eenvoudige enzymatische procedure: de polymerase-kettingreactie (PCR). De vermeerdering van een gewenst DNA-fragment maakt de daaropvolgende analysestappen veel gemakkelijker. Het te analyseren DNA hoeft niet zuiver te zijn en kan afkomstig zijn van een bloedmonster van een patiënt ten behoeve van diagnostiek, van een enkele haar(wortel), bloed- of spermavlek die is gevonden op de plaats van een misdaad of van een bevoren mammoet uit de ijstijd. De PCR-techniek kenmerkt zich door flexibiliteit, snelheid en gevoeligheid en is niet meer weg te denken uit de moleculaire genetica. Wekelijks worden nieuwe toepassingen ontwikkeld; de meeste zo eenvoudig dat je denkt: waarom heb ik dat niet eerder bedacht!

R.R. Frants

Instituut voor Anthropogenetica  
Rijksuniversiteit Leiden

## DE POLYMERASE-KETTINGREACTIE

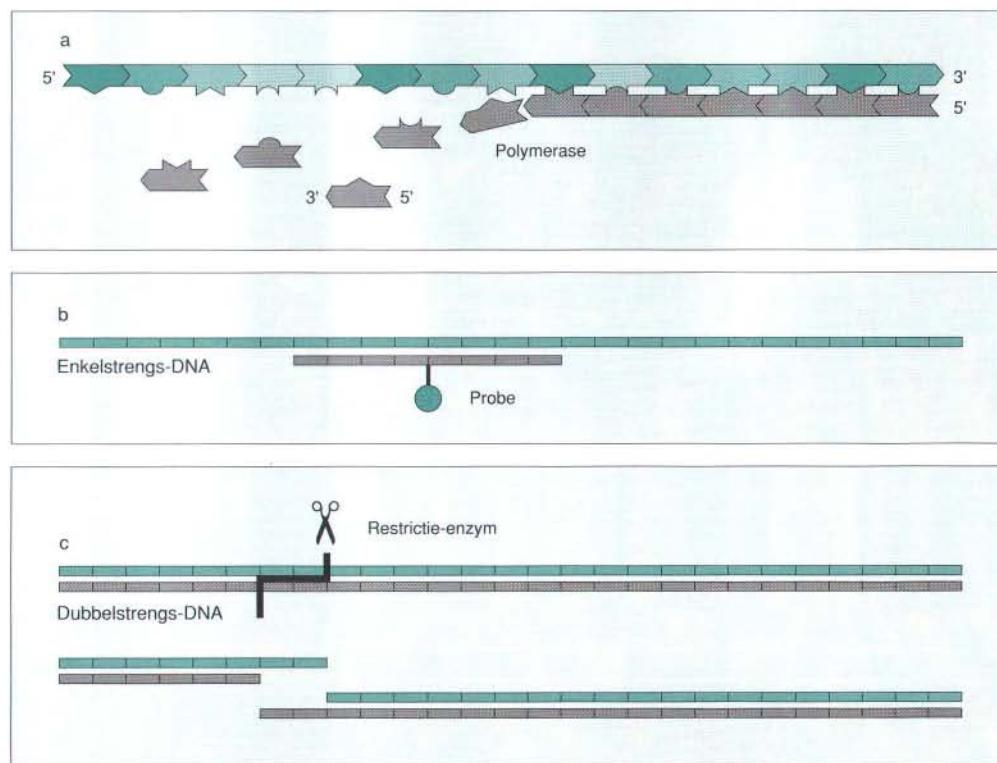


Het bestuderen van genen was tot de jaren zeventig vrijwel onmogelijk. DNA-molekülen zijn namelijk zeer lang (in principe één molekül per chromosoom, met een lengte van circa vier centimeter) en homogeen (slechts vier verschillende bouwstenen). Dankzij een aantal biochemische en microbiologische technieken kunnen we inmiddels genen isoleren en tot in detail beschrijven.

### Geknipt en gekloond

De erfelijke informatie is opgeslagen in genen. Het menselijk DNA bevat vijftig- tot honderdduizend genen. Ieder gen codeert voor een eiwit. Het DNA is opgebouwd uit vier verschillende bouwstenen, de zogenoemde nucleotiden; de belangrijkste onderdelen zijn de stikstofbasen adenine, guanine, cytosine en thymidine. Een groepje van drie nucleotiden bevat de genetische informatie voor één van de twintig verschillende aminozuren waarmee eiwitten worden gebouwd.

Het is veel gemakkelijker om korte stukjes DNA met slechts enkele genen of een gedeelte van een gen te bestuderen, dan een compleet DNA-molekül. Maar dan moet men wel beschikken over een manier om het lange DNA nauwkeurig in kleinere fragmenten te knippen. Een geschikt gereedschap hiervoor zijn de zogenoemde restrictie-enzymen. Een restrictie-enzym herkent een bepaalde basenpaarvolgorde en knipt vervolgens op die plaats het dubbelstrengs-DNA. Ieder restrictie-enzym herkent een andere basenpaarvolgorde. Als het menselijk DNA nu wordt geknipt in stukjes met een gemiddelde lengte van drieduizend basparen, ontstaan er ongeveer een miljoen verschillende fragmenten. Om deze fragmenten te kunnen bestuderen worden ze meestal eerst op grootte gescheiden in een agarosegel, een soort geleid. Daarbij wordt een elektrisch veld over het gel aangebracht. Omdat de stukken DNA negatief geladen zijn, zullen zij onder invloed van het elektrisch veld door het gel bewegen. Deze techniek noemt men elektroforese. De snelheid



waarmee stukken DNA door het gel bewegen is afhankelijk van de lengte van het DNA-fragment.

Voor het opsporen van een bepaald gen gebruikt men de zogenaamde *probes*. Een probe is een stukje enkelstrengs-DNA dat is verkregen door klonering of chemische synthese. Zo'n probe herkent de complementaire DNA-streng uit duizenden en vormt er een stabiele dubbelstrengsstructuur mee. Dit fenomeen noemen we *hybridisatie*.

In de praktijk voert men de hybridisatie uit nadat de DNA-fragmenten uit de gel zijn overgebracht op een nylon- of nitrocellulosemembraan, het zogenaamde blotten. Meestal wordt de probe voor het hybridiseren gemerkt met een radioactieve verbinding. De plaats waar een probe bindt aan een complementaire streng, valt na te gaan door belichting van een röntgenfilm met de straling die de radioactief gemerkte probe uitzendt (autoradiogram).

Het volgende probleem is het vermenigvuldigen van dat ene fragmentje met een of meer

genen dat men wil bestuderen. Een van de belangrijkste doorbraken in de molekulare genetica was de kunst van het isoleren van specifieke DNA-fragmenten met behulp van kloneren. Daarbij brengt men het geknipte DNA in een ringvormig DNA-molekuul, een zogenaamd plasmide, dat kan worden vermenigvuldigd door een bacterie. Een bacterie neemt gewoonlijk slechts één plasmide op. Na kweken op een voedingsbodem vormen afzonderlijke bacteriën kolonies (klonen) van identieke cellen.

De bacteriekolonies worden overgebracht op een membraan en vervolgens gehybridiseerd met een probe voor het betreffende fragment. Zwarting op de fotografische film geeft aan welke bacteriekolonie het gewenste DNA-fragment bevat.

Met deze kloningstechnieken konden snelle ontwikkelingen plaatsvinden in gebieden zoals diagnostiek en genlokalisering. Een nadeel van deze techniek, vooral in de diagnostiek, is de hinderlijke tijdsfactor: men moet minstens een week wachten op de resultaten.

### Het PCR-principe

De polymerase-kettingreactie (PCR) is een snelle manier om een bepaald DNA-fragment enzymatisch te vermenigvuldigen. Daarvoor moet men beschikken over twee enkelstrengs-DNA-fragmenten (primers) die kunnen hybridiseren met het DNA voor en achter het gewenste fragment (afb. 4). De vermeerderingsprocedure bestaat uit een cyclus die diverse malen wordt herhaald. Deze cyclus omvat een verhittingsstap waarin de twee complementaire strengen elkaar loslaten en er enkelstrengs-DNA ontstaat (denaturatie), gevolgd door een renaturatie-stap waarin de twee primers kunnen hybridiseren met hun complementaire basenvolgorde. De primer-DNA-complexen vormen de startplaats voor het enzym DNA-polymerase, dat zorgt voor de ketenverlenging. Het herhalen van de cyclus leidt tot een exponentiële toename van de hoeveelheid DNA tussen de primers; elk produkt dient als startmateriaal in de volgende ronde.

Ondanks het eenvoudige principe van de PCR-techniek moet, voor een optimale specificiteit en opbrengst, de procedure van geval tot geval worden aangepast. De belangrijkste factoren zijn: het DNA-polymerase, de primers, het start-DNA en de reactieomstandigheden.

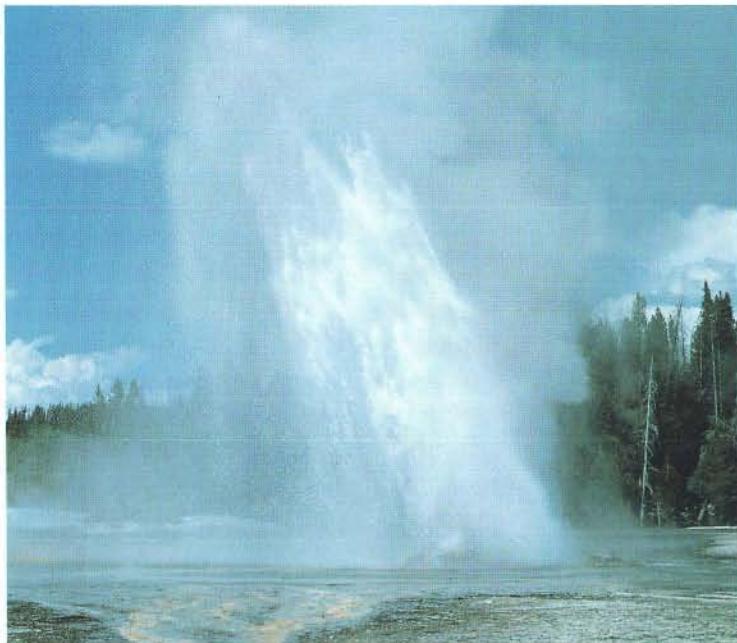


2

1. De twee complementaire strengen van het DNA hebben een 3'-kop en een 5'-staart. DNA-polymerase voegt complementaire nucleotiden toe aan het groeiende 3'-uiteinde van de primer (a). Een probe is een DNA-fragment dat hecht aan een complementair stuk DNA. Als de probe is voorzien van een radioactieve groep of een fluorescerend molecuul, kan men daarmee het DNA herkennen waaraan de

probe is gebonden (b). Restrictie-enzymen knippen het DNA in kleinere stukken. Ieder enzym knipt het DNA daar, waar het een bepaalde nucleotidevolgorde herkent (c).

2. Met een simpele prik verkrijgt men genoeg bloed om het nodige DNA te isoleren. Met PCR vermenigvuldigt men een DNA-fragment zo vaak, dat er voldoende DNA is om de basenvolgorde te bepalen.



3

3. Uit de bacterie *Thermus aquaticus*, die voorkomt in de heetwaterbronnen in Yellowstone Park, heeft men het Taq-polymerase geïsoleerd. Dit enzym blijft bij temperaturen tot 95°C intact.

4. Eén van de toepassingen van de PCR-techniek, is de AIDS-diagnostiek. Men heeft primers gemaakt die hybridiseren met HIV-DNA. Bij PCR met deze primers op een celextract waarin HIV-DNA zit, zal alleen dat kenmerkende DNA-fragment worden vermenigvuldigd waaraan de primers hechten. Elke vermenigvuldigingscyclus bestaat uit denaturatie, primer-hybridisatie en ketenverlenging. Theoretisch verdubbelt de hoeveelheid DNA in elke cyclus. In werkelijkheid bereikt men een plateau-effect door uittrekken van primers, nucleotiden en polymerase.

Het in 1955 ontdekte enzym DNA-polymerase speelt een belangrijke rol bij de DNA-synthese. Dit enzym kan alleen DNA synthetiseren wanneer er een startplaats is in de vorm van dubbelstrengs-DNA. Zo'n startplaats wordt bij PCR gevormd door de hechting van een primer aan de complementaire keten. Vanuit dit complex verlengt het enzym de primer door aanhechting van complementaire nucleotiden aan het 3'-uiteinde, waarbij adenine zich hecht tegenover thymine en een guanine plaatsneemt tegenover cytosine (afb. 1a).

### Taq-polymerase

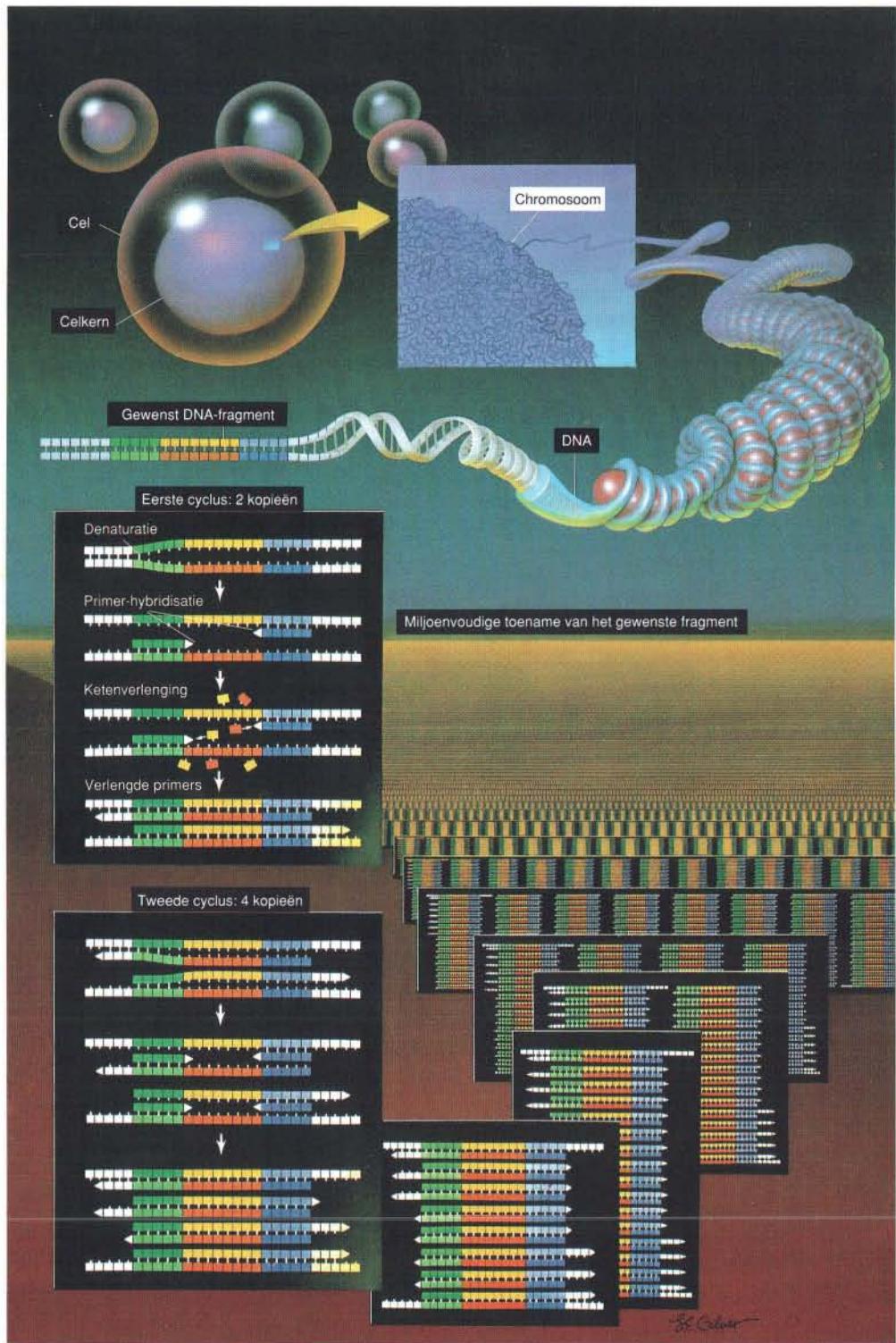
De PCR-techniek werd oorspronkelijk uitgevoerd met het zogenaamde Klenow-fragment van DNA-polymerase I. Dit enzym werkt optimaal bij 37°C en raakt tijdens de denaturatiestap geïnactiveerd. Daarom was het noodzakelijk tijdens elke cyclus vers enzym toe te voegen. De introductie van het hittestabiele Taq-polymerase - geïsoleerd uit de bacterie *Thermus aquaticus*, die voorkomt in geisers - loste niet alleen dit probleem op maar zorgde bovendien voor een hogere specificiteit en opbrengst. Taq-polymerase maakt af en toe een fout, naar

schatting één fout op duizend nucleotiden. Dit betekent dat analyseren van gekloned PCR-materiaal een foutieve basenvolgorde kan opleveren wanneer slechts enkele klonen worden bekijken. Tegenwoordig kan men zeer zuiver, gekloned Taq-polymerase verkrijgen.

### Primers

Een primer is een kort stuk enkelstrengs-DNA met een bepaalde basenvolgorde, dat chemisch kan worden bereid. De samenstelling van primers is van cruciaal belang voor een goede PCR-reactie. Het ontwerpen van een goede primer is een kostbare onderneming, waarbij slechts enkele algemene richtlijnen worden gehanteerd. De ervaring van de ontwerper speelt hierbij een belangrijke rol.

De meeste primers zijn ongeveer twintig nucleotiden lang en hebben een GC-gehalte dat overeenkomt met het GC-gehalte in het DNA dat men wil vermenigvuldigen. Meestal is dit zo'n 40 tot 60%. Het GC-gehalte bepaalt globaal de hybridisatieterminatuur van de primer; veel G's en C's geven een hoge en veel A's en T's een lage hybridisatieterminatuur. Dit hangt samen met het aantal waterstofbruggen in de



DNA-keten tussen guanine en cytosine (drie), en adenine en thymine (twee). In het algemeen treden bij een lagere hybridisatietemperatuur meer aspecifieke bindingen tussen DNA-fragmenten op.

In primers moeten zo weinig mogelijk basenvolgorden voorkomen die zorgen voor ongewenste eigenschappen. Er zijn computerprogramma's beschikbaar om dit soort problemen te voorkomen. Ook moet men vermijden dat complementaire volgorden in de twee primers met elkaar kunnen hybridiseren. Daardoor raken de primers tijdens de PCR op en ontstaan er storende bijprodukten.

De DNA-synthese begint aan de 3'-kant van de primer. Als het eerste nucleotide aan die kant van de primer niet hybridiseert met het DNA, kan dit problemen opleveren voor het Taq-polymerase. Dit betekent dat een verkeerd 3'-nucleotide de PCR-reactie volledig kan remmen. Het 5'-uiteinde van de primer is vrij ongevoelig voor foutieve volgorden.

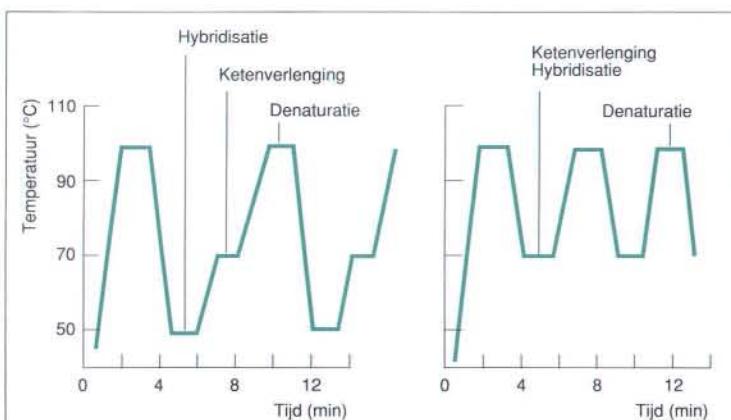
Het kan zijn dat men wijzigingen wil aanbrengen in de primer. Wijzigingen die hier voor de hand liggen zijn het inbouwen van een knipplaats voor een restrictie-enzym ten behoeve van klonering of een (punt)mutatie voor mutagenese-experimenten. Deze introduceert men aan de 5'-kant van de primer omdat die veel ongevoeliger is voor veranderingen. In de eerste PCR-cyclus wordt de primer vervolgens een integraal onderdeel van de nieuwe DNA-streng. Bij de volgende cycli worden alle aangebrachte wijzigingen met de rest van de streng vermenigvuldigd.

## Start-DNA

De zuiverheid van het start-DNA is voor de vermenigvuldigingsprocedure niet van groot belang. Meestal gebruikt men DNA dat op normale wijze is geïsoleerd, maar er zijn gevallen bekend waarbij men uitging van zeer onzuiver DNA dat was verkregen uit slechts enkele cellen. Voor de diagnostiek kan men DNA gebruiken dat afkomstig is uit gedroogd bloed (de 'hielprik' bij pasgeborenen) of van materiaal dat is bewaard voor pathologisch-anatomisch onderzoek.

PCR bestaat in de praktijk uit een serie temperatuur-veranderingen: denaturatie, hybridisatie en synthese. Een van de belangrijkste voordelen van het hittestabiele Taq-polymerase is de mogelijkheid tot automatiseren; omdat dit enzym niet denatureert, hoeft er geen nieuw polymerase na elke cyclus aan het reactiemengsel te worden toegevoegd. Op dit moment is een grote verscheidenheid aan (commerciële) apparatuur voor dit doel beschikbaar. Voor een optimale PCR is de beheersing van de temperatuur, met name de snelheid waarmee een temperatuursverandering tot stand komt, waarschijnlijk de belangrijkste factor. In de meeste PCR-automaten kan men verschillende stappen optimaliseren. De denaturatie van het DNA moet volledig zijn, wat pleit voor een drastische aanpak; daar tegenover staat dat een te hoge temperatuur of te lange duur van deze stap de activiteit van het polymerase nadelig kan beïnvloeden.

Afhankelijk van de lengte en de nucleotiden-



5. Proefondervindelijk stelt men het optimale profiel van de PCR-cyclus vast. In een driestapsproces vinden hybridisatie, ketenverlenging en denaturatie bij verschillende temperatuuren plaats (a). In een tweestapsproces treden hybridisatie en ketenverlenging bij dezelfde temperatuur op (b). Voor een optimaal PCR-resultaat is een snelle en reproduceerbare temperatuurbeheersing van groot belang.

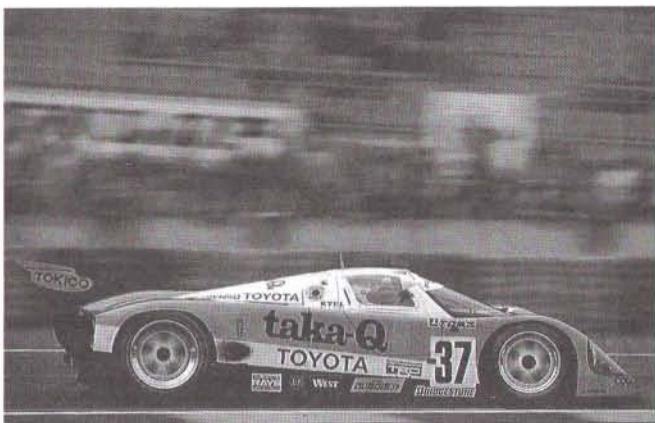
De quantumfysica vormt de grondslag voor de wetenschap van deze eeuw. Zij heeft meer praktische waarde dan de relativiteitstheorie en vormt de basis voor moleculaire biologie en scheikunde. Maar zij is gebaseerd op een zo rare gedachte, dat niemand haar begrijpt.

John Gribbin

**Q**uantumfysica is een praktische theorie met veel toepassingen die ons dagelijks leven raken. Hij ligt ten grondslag aan recente ontwikkelingen op het gebied van computers, telecommunicatie en genetische manipulatie. En toch bestaat de kern van de quantumfysica uit een serie zo bizarre begrippen, dat het onmogelijk is hem in alle-dagse termen te begrijpen. Quantummecanica gaat over kans en onzekerheid, een wereld waarin deeltjes golven en golven deeltjes zijn, en waar de waarneming van een systeem de toestand waarin het zich bevindt verandert. Het quantummysterie is zo mysterieus dat één van de pioniers van de quantumtheorie, de Amerikaanse natuurkundige Richard Feynman, eens heeft gezegd dat "niemand het begrijpt". Het is echter wel mogelijk het mysterie in volle glorie te tonen, opdat de lezer zich er het hoofd over kan breken.

In het begin van de 20e eeuw bedacht de Duitse fysicus Max Planck een verklaring voor de aard van het stralingsspectrum van een heet voorwerp, de zogenoemde zwarte-stralings-kromme. Daarbij ging hij ervan uit dat straling was samengesteld uit kleine eenheden of

# DE QUANTUM WERELD



Of de raceauto of het publiek staat scherp op de foto. Zo is het ook onmogelijk om snelheid

en plaats van een elektron tegelijkertijd te bepalen. (Foto: Cor Mool, Egmond aan Zee.)

pakketjes, net zoals materie is opgebouwd uit atomen. Hij noemde deze eenheden quantita-

De straling van een heet lichaam heeft altijd de karakteristieke vorm van de zwarte straling. Er is zeer weinig straling bij lange golflengten en ook heel weinig bij korte golflengten. Daar tussenin bevindt zich straling met een maximale intensiteit. Dit maximum verschuift naar kortere golflengten wanneer het lichaam heter wordt (van infrarood naar rood, naar blauw, naar ultraviolet enzovoorts).

## Energiestatistiek

### Snaren en stralen

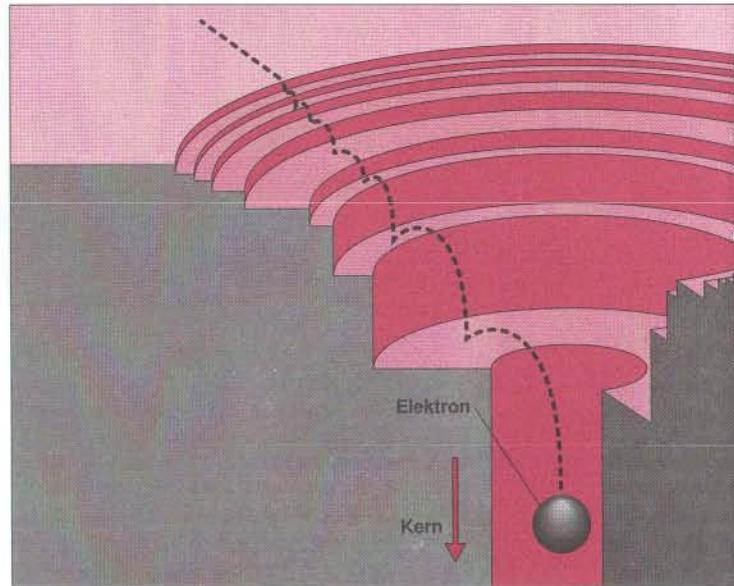
De 'klassieke' golftheorie, die elektromagnetische straling op dezelfde manier behandelt als de trillingen van een vioolsnaar, vertelde de 19e-eeuwse natuurkundigen dat er altijd een enorme hoeveelheid straling moet worden uitgezonden bij korte golflengten - in het ultraviolet - maar dat gebeurt juist niet. Volgens de klassieke theorie is de energie die per frequentieband wordt uitge-

zonden, evenredig met de frequentie en omgekeerd evenredig met de golflengte. Dus als de golflengte naar nul gaat, nadert de energie tot oneindig. Deze tegenstrijdigheid raakte bekend als de **ultraviolet-catastrofe**.

De catastrofe werd opgelost door de suggestie van Planck dat straling, zoals licht, alleen kan worden uitgezonden in pakketjes die groter zijn dan een bepaalde maat. In plaats van een continue verdeling van de beschikbare energie (in werkelijkheid: opgebouwd uit een oneindig groot aantal zeer kleine deeltjes) zoals de klassieke theorie vereiste, beschreef de nieuwe theorie van Planck de statistiek van de elektromagnetische energie als een verdeling over een eindig aantal deeltjes. Die statistische beschrijving kwam precies overeen met de waargenomen zwarte-stralingskromme. In deze theorie werd uitgedrukt, dat de energie  $E$  van elk stukje straling samenhangt met de frequentie  $f$  volgens de vergelijking

$$E = h f,$$

waarin  $h$  een constante is. Deze grootheid staat nu bekend als de **constante van Planck**. Het is eenvoudig in te zien hoe dit de ultraviolet-catastrofe oplost. Voor zeer hoge frequenties is de benodigde energie voor het uitzenden van één stralingsquant groot omdat  $f$  groot is. Slechts weinig stralers zullen zoveel energie bezitten. Bij zeer lage frequenties zijn er veel elektronen met voldoende energie om de bijbehorende laag-energetische quanta uit te zenden, maar deze quanta hebben alle zo weinig energie dat ze, zelfs in totaal, niet veel betekenen. Alleen in het midden van de zwarte-stralingskromme, waar een gematigd



Energieniveaus in een enkel atoom zoals waterstof, kan men vergelijken met een stelsel van treden met verschillende diepte. Een bal die op verschillende treden ligt, stelt een elektron voor dat zich op verschillende energieniveaus bevindt. Een beweging naar be-

neden van de ene trede naar de andere maakt een zeer bepaalde hoeveelheid energie vrij. 'Tussenliggende' hoeveelheden straling kunnen niet worden uitgezonden, omdat er geen 'tussenliggende' trede is waarop het elektron terecht kan komen.

aantal elektronen aanwezig is met genoeg energie om tamelijk grote quanta uit te zenden, is er een maximum in de stralingsintensiteit.

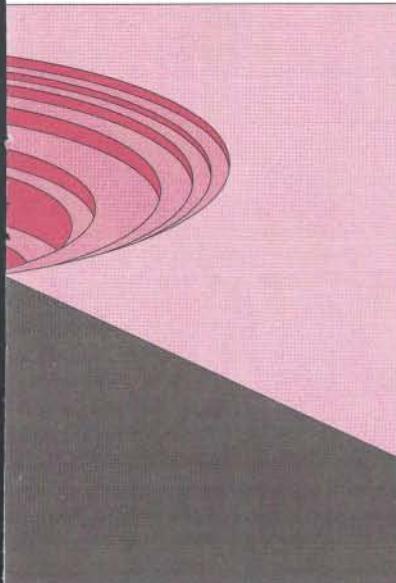
Een uitvoerige statistische beschouwing geeft een perfecte verklaring voor de waarnemingen. Maar omdat elke natuurkundige in het begin van de 20e eeuw geloofde dat elektromagnetische straling een golfverschijnsel was, dacht men oorspronkelijk dat quantisering iets te maken had met de atomaire structuur, in plaats van met de aard van elektromagnetische golven. Van atomen dacht men dat ze slechts zekere hoeveelheden straling uitzonden, alhoewel 'tussenbedragen' wel bestonden, ongeveer op de manier zoals geldautomaten alleen geld uit-

betaalden in gehele veelvouden van 5 gulden terwijl andere bedragen (zoals  $f$  17,85) in de buitenwereld wel bestaan.

## Inzicht in atomen

### Het licht gequantiseerd

Zelfs in deze eerste versie hielp de quantumtheorie in het begin van de twintiger jaren de ontwikkeling van een beeld van de atoomstructuur. Een atoom bestaat uit een positief geladen kern, omgeven door een wolk van negatief geladen elektronen. Als tegengestelde ladingen elkaar aantrekken, waarom vallen de elektronen dan niet op de positieve kern?



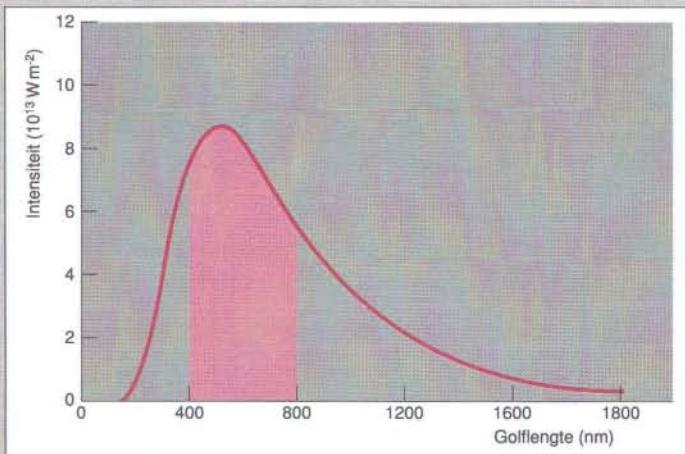
Als elektronen dat zouden doen, zouden ze bij die val voortdurend straling uitzenden. Volgens de quantumtheorie kunnen de elektronen slechts bepaalde, scherp gedefinieerde energieniveaus rond de kern innemen. Een elektron kan van het ene energieniveau naar het andere springen, onder het uitzenden of absorberen van de bijbehorende energiequant. Maar omdat er geen tussentoestanden zijn, kan het niet springen naar een willekeurige tussentoonstand. Elektronen worden zo van elkaar gescheiden, waarbij een beperkt aantal zich in hetzelfde energieniveau mag bevinden, en ze kunnen niet op de atoomkern vallen.

Dit alles valt ook te verklaren als de energie zelf – licht of andere elektromagnetische straling – niet was gequantiseerd maar elke willekeurige waarde kon hebben. Albert Einstein had echter een meer dramatisch voorstel gedaan. In 1905 had hij uitgelegd dat de wijze waarop elektronen door straling uit een metaaloppervlak worden gestoten (het foto-elektrisch effect), alleen kon worden begrepen als het licht zelf gequantiseerd was, in de vorm van een stroom deeltjes die men tegenwoordig fotonen noemt. De eigenschappen die fotonen moeten hebben om het foto-elektrisch effect te verklaren, waren precies de eigenschappen die nodig waren om

## DE IDEALE ABSORBEERDER EN STRALER

Een zwart lichaam is voor de natuurkundige de ideale absorbeerder van energie: 'zwart' omdat hij alle elektromagnetische straling absorbeert die erop valt. Maar omdat de wetten die het gedrag van straling beschrijven, in de tijd kunnen worden omgekeerd is zo'n perfecte absorbeerder ook een perfecte straler.

Een heet zwart lichaam is de meest efficiënte straler van elektromagnetische energie die volgens de natuurkundige wetten mogelijk is. De naam is niettemin blijft fy-  
sici blijven hangen, ondanks dat een zwart li-  
chaam roodgloeiend of zelfs witgloeiend kan zijn! Een witgloeiend voorwerp straalt met maximale intensiteit in het zichtbare spectrum, zodat ons oog een mengeling ziet van golflengten die overeenkomen met alle kleuren van de regenboog: wit licht.



Het spectrum van zonnestraling is in essentie de zwarte-stralingskromme voor één voorwerp van 6000°C.

de zwarte-stralingskromme te verklaren. Elektromagnetische energie mocht slechts in discrete porties bestaan, zoals geld dat niet anders mag voorkomen dan in veelvouden van vijf gulden en men vijf, tien of vijftien gulden kan bezitten maar niet 12,37 gulden. De grootte van elke 'portie' licht hangt af van de golflengte, maar voor een bepaalde golflengte is de energie van elk foton hetzelfde.

Dit was overigens het werk waarvoor Einstein in 1921 de Nobelprijs voor natuurkunde kreeg. Het bracht de natuurkunde echter in verwarring, omdat er reeds een overvloed aan bewijzen bestond dat licht – elektromagnetische straling – een golfverschijnsel was. In het bijzonder was er het werk van de Engelsman Thomas Young en de Franse fysicus Augustin Fresnel uit het begin van de 19e eeuw. Door een lichtbundel door twee nauwe spleten te laten schijnen, toonden zij allebei aan dat lichtgolven een interferentiepatroon ople-

veren. Dit komt overeen met de wijze waarop twee stel golven die over het oppervlak van een vijver bewegen, interferentie geven. Omstreeks 1920 bewees het dubbelspleet-experiment dat licht een golfverschijnsel was, terwijl het foto-elektrisch effect bewees dat het een stroom deeltjes was. En het zou nog erger worden.

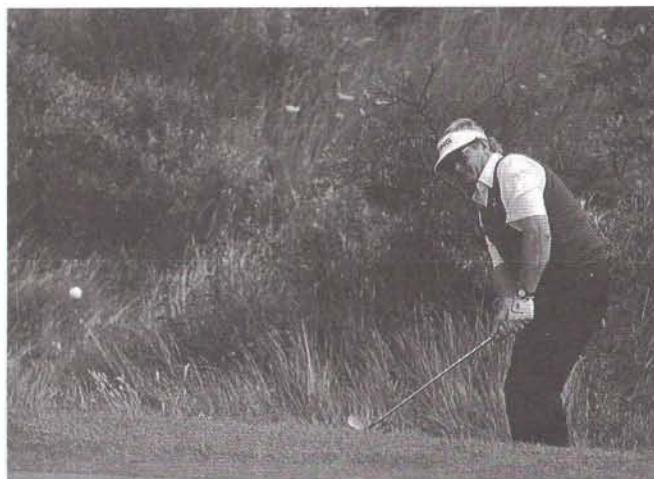
## Het diepe mysterie Elektronen-golven

In 1897 vond de Engelse fysicus J.J.Thomson (altijd aangehaald met zijn initialen) negatief geladen deeltjes met een massa van  $\frac{1}{1837}$ ste van het waterstofatoom. Hij had het elektron ontdekt en geïdentificeerd als een onderdeel van het atoom. Hij kreeg in 1906 de Nobelprijs voor natuurkunde voor zijn ontdekking dat het elektron een deeltje op zichzelf is.

Maar de Fransman Louis de Broglie paste in de jaren twintig Einsteins fotonenbeschrijving

van licht toe op elektronen. De vergelijkingen die aantonden dat lichtgolven zich als deeltjes gedroegen, konden worden omgedraaid om elektronendeeltjes als golven te beschrijven. Met elk elektron, zei de Broglie, was in zekere zin een golf verbonden die zijn beweging geleidde. De energieniveaus in een atoom die waren toegestaan voor een elektron, kwamen overeen met banen rond de kern waarin een geheel aantal golflengten pasten.

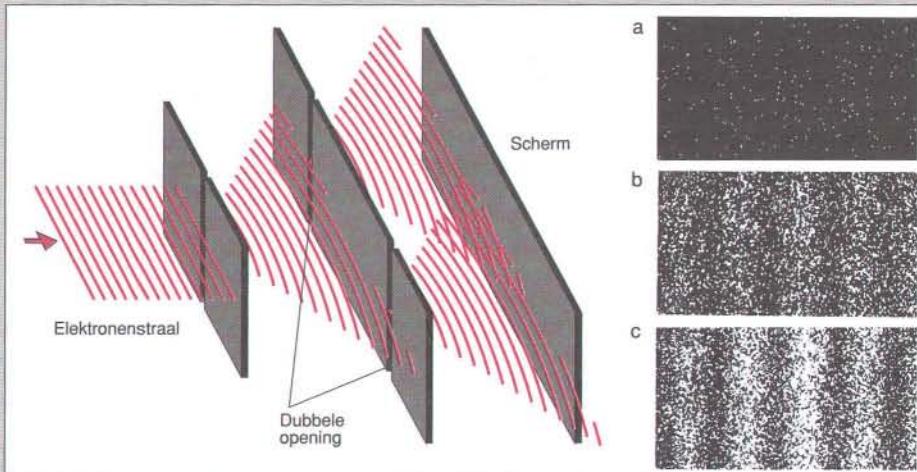
Later in hetzelfde decennium begonnen onderzoekers met het bestuderen van de wijze waarop atomen in een kristalrooster elektronenstralen afbogen. Onder de diverse onderzoekers die zulke studies uitvoerden (in wezen een variant van het vertrouwde dubbelspleet-experiment) bevond zich George Thomson, de zoon van J.J. Thomson. Deze proeven toonden aan dat elektronen, onder de juiste voorwaarden, buiging aan een kristalrooster vertonen en interferentie-patronen geven. De experimenten bewezen dat elektronen golven waren, en George Thomson deelde in 1937 de Nobelprijs voor natuurkunde met de Amerikaan Clinton Davisson. J.J., die een Nobelprijs had gekregen voor het bewijs dat elektronen deeltjes zijn, had dus de voldoening te zien dat zijn zoon de prijs ontving voor het bewijs dat elektronen golven zijn. Beide bekroningen waren volledig verdient: vader en zoon hadden het beide juist. Elektronen gedragen zich als deeltjes, elektronen gedragen zich als golven. Elk deeltje dat een impuls  $p$  bezit, heeft ook een golflengte  $\lambda$ . Deze twee grootheden zijn verbonden door de vergelijking van de Broglie,

$$p = h/\lambda$$


De term 'golfbal' is goed gekozen. Bij een snelheid van 270 km/u, heeft zo'n bal een

golflengte van bijna  $2 \cdot 10^{-34}$ m. (Foto: Cor Mooij, Egmond aan Zee.)

## DEELTJES, GOLVEN EN HET EXPERIMENT MET TWEE GATEN



Als twee golven elkaar tegenkomen, interfereren ze met elkaar. Thomas Young gebruikte dit in het begin van de 19e eeuw om te bewijzen dat licht een golfverschijnsel is. Licht uit een bron gaat door twee spleten in een scherm en geeft daarbij twee stel gol-

ven. Waar deze elkaar uitdoven, laten ze donkere plekken achter op een tweede scherm; waar ze zich optellen geven ze heldere lichtbanden. Dezelfde interferentie-banden ontstaan als elektronen één voor één door een twee-spletentoeestel gaan.

Japanse onderzoekers hebben onlangs de definitieve versie van het experiment met de twee gaten uitgevoerd. In het standaard dubbelspleet-experiment voor licht wordt een lichtstraal van een enkele bron door twee spleten in een scherm gestuurd naar een ander scherm. Lichtgolven die naar een punt op het tweede scherm gaan via de twee wegen, leggen een verschillend aantal golflengten af voordat ze dit bereiken. Waar de golven in de pas lopen, tellen ze zich op en ontstaat een lichte streep op het scherm; waar ze uit de pas zijn heffen ze elkaar op en geven ze een donkere streep. De strepen zijn **interferentieringen**.

Het Japanse team deed hetzelfde door elektronen, één voor één, te schieten door een instrument dat bekend staat als een elektronen-biprisma. De opbouw van oplichtende punten op het TV-scherm, veroorzaakt door daarop vallende elektronen, werd gevolgd (uiterst rechts, a tot c). Bij de opbouw van het beeld worden donkere en lichte strepen gevormd: interferentieringen. Elk elektron gedraagt zich als een deeltje wanneer het het scherm raakt. Maar de plaats waar het elektron aankomt, lijkt te zijn bepaald door een golf die door de beide spleten in het apparaat is gegaan. Het is tegelijkertijd een golf en een deeltje.

waarin  $h$  opnieuw de constante van Planck is. De tweeslachtigheid van deeltjes en golven springt alleen in het oog op atomair en subatomair niveau. Op menselijk niveau valt het niet op, omdat  $h$  zo klein is:  $6,63 \times 10^{-34}$  Joule seconde. De dualiteit is van belang voor elektronen omdat ze een vergelijk-

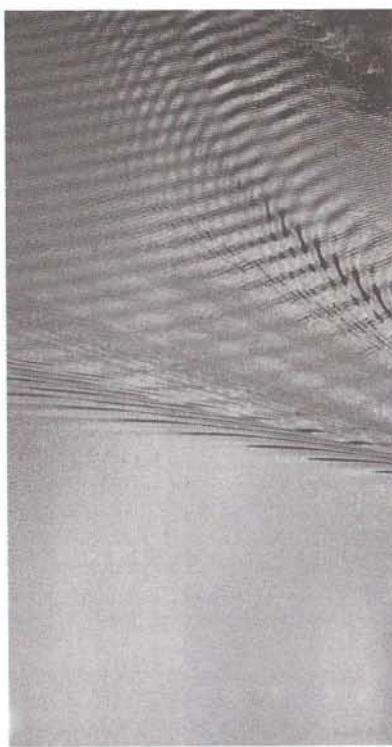
baar kleine massa hebben: iets meer dan  $9 \times 10^{-31}$  kilogram. Deze **golf-deeltjes-dualiteit** is het centrale mysterie van de quantumwereld, en is nauw verbonden met **quantum-onzekerheid**: we kunnen nooit tegelijk met absolute precisie zowel de positie als de impuls van een deeltje weten.

In de alledaagse wereld is een golf een uitgebreid iets. De rimpels op een vijver verspreiden zich over grote afstand en het is moeilijk met zekerheid te zeggen waar de serie rimpels – de golftrein – begint en eindigt. Maar een deeltje is een zeer goed gedefinieerd ding dat op een zeker tijdstip een zeer be-

paalde plaats inneemt. Hoe kan men zich deze twee strijdige beelden anders voorstellen, hoe moeten ze worden als een elektron (of een foton) op hetzelfde moment moet worden beschouwd als zowel een golf als een deeltje?

Het meest voor de hand liggende beeld is dat van een klein pakketje golven, een korte golftrein, die zich slechts over een kleine afstand uitstrekkt. Deze afstand komt ruwweg overeen met de afmeting van het ermee gelijkwaardige deeltje. Zulke golfpakketten zijn wiskundig gemakkelijk te beschrijven. Maar de manier om een golfpakket samen te stellen dat

zich in de ruimte bevindt, is het toelaten van een groot aantal met elkaar interfererende golven met verschillende golflengten. Hoe kleiner het te vormen golfpakket, hoe groter de benodigde verscheidenheid aan golflengten om het pakket strak begrensd te houden. Deze spreiding in golflengten correspondeert met een spreiding in impulsen, omdat elke afzonderlijke golflengte is verbonden met zijn eigen specifieke impuls volgens de vergelijking van De Broglie. Dus hoe preciezer de positie van het golfpakket (of deeltje) vastligt, hoe minder precies zijn impuls is gedefinieerd.



## HET GEBRUIK VAN QUANTA

Quantumfysica lijkt voor velen op een exotische zijweg van de wetenschap, een merkwaardige theorie die weinig van doen heeft met de allendagse realiteit. Maar dat is een verkeerde voorstelling van zaken. Ontwikkelingen die rechtsreeks op de quantumtheorie zijn gebaseerd, zijn een wezenlijk bestanddeel van ons dagelijks leven aan het eind van de 20e eeuw. Eigenaardig genoeg hebben veel mensen een op zijn minst vaag begrip van relativiteitstheorie, hoewel dit nauwelijks enige invloed op ons dagelijks leven heeft.

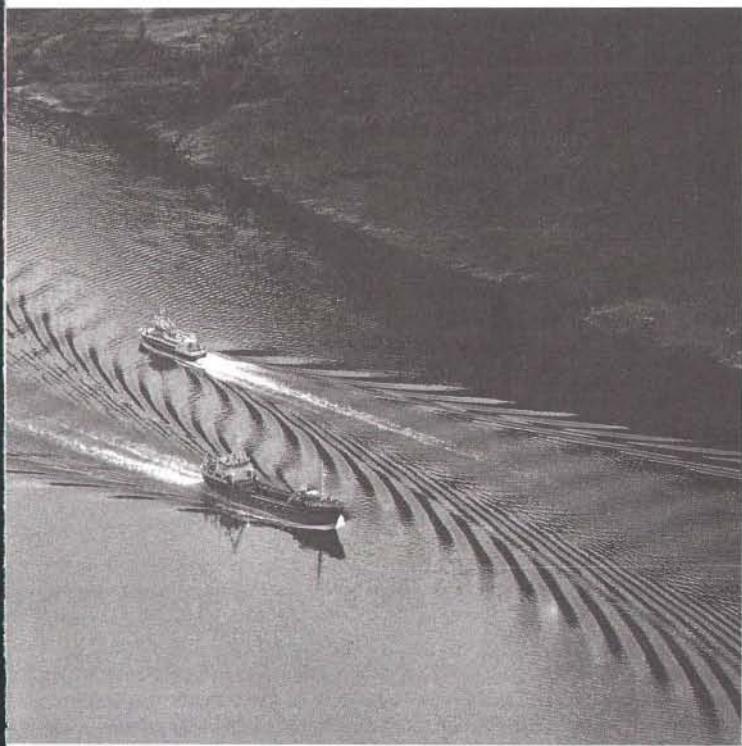
Het is de quantumtheorie die bijvoorbeeld zowel het proces van **kernsplijting** als van **kernfusie** verklaart. Einsteins beroemde  $E = m c^2$  vertelt ons dat massa zou kunnen worden omgezet in energie, maar het is de quantumfysica die ons vertelt hoe die truc kan worden gedaan.

Elektronen in een atoom kunnen 'springen' van het ene energieniveau naar het andere en dit is een belangrijk onderdeel van de quantumtheorie. Het is ook de sleutel tot de ontwikkeling van lasers. Daarin worden alle elektronen die op dezelfde energie-overgang in veel verschillende atomen zitten, ertoe gebracht de sprong naar beneden samen te maken. Ze zenden daarbij elk een foton met dezelfde vaste frequentie uit, zodat alle fotonen zich verzamelen als een laserstraal. Een **compact-disc-speler** is voor zijn werking van quantumfysica afhankelijk. Behalve de laser,

die de schijf aftast, zijn quantumeffecten cruciaal bij de verklaring van het gedrag van elektronen in de geïntegreerde elektronische circuits. En ook in de halfgeleider-chips van de vele microcomputers met hun tekstverwerkers spelen quantumeffecten een grote rol.

Het quantum dringt zelfs de geschiedenis van het leven zelf binnen. DNA, het beroemde moleculuul met de dubbele spiraal dat de genetische code draagt, wordt samen gehouden door een chemisch effect dat bekend staat als een **waterstofbrug**. Dit verschijnsel wordt verklaard in termen van het golff karakter van een enkel elektron. In tegenstelling tot een echt deeltje kan zelfs een enkel elektron zich rondom een atoom verspreiden, waarbij zijn lading in feite over een wolk wordt verdeeld. De wisselwerking tussen deze ladingsverdeling en de positieve lading van waterstofkernen helpt bij het tot stand brengen van de waterstofbrug.

Kernenergie, lasers, computers en het geheim van het leven. Slechts enkele dingen die verklaard worden, of mogelijk zijn gemaakt door de 'esoterische' quantumtheorie.



## Quantumonzekerheid Einstins haat-liefde-verhouding

Men kan óf weten waar een deeltje is, óf waar het heengaat, maar niet beide tegelijkertijd. Als we bijvoorbeeld de impuls van een elektron precies meten, dan maken we het in zekere zin los uit het golfpakket en kiezen we voor een bepaalde golflengte. Die enkele golf met een vaste frequentie strekt zich, in principe, tot in het oneindige uit, dus het elektron heeft geen scherp bepaalde positie. Maar als we de positie bepalen, dan dwingen we het in een meer-golflengten-toestand met een onzegere impuls. De opvatting van de realiteit hangt op dit niveau in het

bijzonder af van het soort metingen dat we doen.

Sommigen denken ten onrechte dat quantum-onzekerheid eenvoudigweg de praktische moeilijkheid aanduidt om aan kleine dingen als elektronen te meten. Zelfs tegenwoordig wordt onzekerheid soms (incorrect) beschreven in termen van de uitvoerbaarheid van zulke metingen. Teneinde een elektron te observeren, zo wordt geredeneerd, zouden we straling eraan moeten laten weerkaatsen. Louter door het op deze wijze aanstoten zal de positie en de impuls van het elektron veranderen. Dat is waar, maar het mist de essentie. Werner Heisenberg, de Duitse natuurkundige die als eerste het belang van quantum-onzekerheid inzag, toonde aan dat onzekerheid een fundamenteel aspect is van de

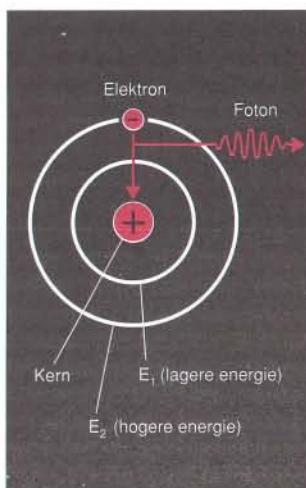
Golven op het water kunnen met elkaar interfereren en een interessant patroon veroorzaken. (Foto: K.Th. Eisses, Utrecht).

aard van het elektron of ieder ander 'deeltje'. In de gequantiseerde wereld hebben voorwerpen geen aparte eigenschappen als plaats en impuls. Zij bezitten van beide iets, een mengsel dat in principe nooit helemaal kan worden gescheiden, en niet alleen maar vanwege experimentele beperkingen. Impuls en positie, en het hele idee van een deeltje, zijn afkomstig uit onze ervaringen met de macroscopische wereld. Ze functioneren eenvoudig niet op microscopische schaal.

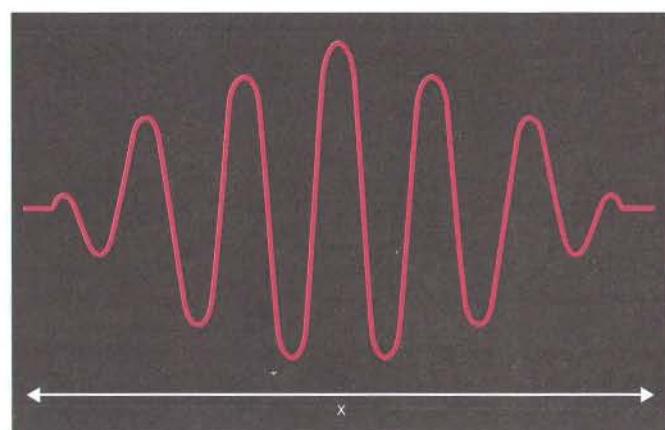
Dit alles leidde de Deen Niels Bohr – voortbouwend op het werk van de Duitser Max Born – aan het eind van de twintiger jaren tot de ontwikkeling van wat nog steeds de 'standaardverklaring' van de gequantiseerde wereld is. Het wordt de '**Kopenhageninterpretatie**' genoemd, ter ere van Bohr. De sleutelbegrippen kunnen het best worden begrepen in termen van wat er gebeurt als wetenschappers een experimentele waarneming doen. Ten eerste moeten we toegeven dat enkel de daad van het waarnemen van een object dit verandert. Wijzelf vormen een deel van elk quantum-experiment; er is geen uurwerk dat achter de schermen doortikt, of we er nu naar kijken of niet. Ten tweede: alles wat we ooit kunnen weten is het resultaat van experimenten. We kunnen naar een elektron kijken en het op plaats A aantreffen, dan kijken we weer en vinden het op plaats B. We nemen aan dat het zich van A naar B heeft verplaatst, maar we kunnen absoluut niet zeggen hoe dat is gebeurd.

Wat we uit experimenten leren is, dat er een zekere waarschijnlijkheid is dat als we één keer kijken en antwoord A krijgen, dat we dan bij de volgende keer kijken antwoord B zullen krijgen (en een overeenkomstige, andere waarschijnlijkheid voor antwoorden C, D, E...). Omdat er zo veel elektronen zijn, bijvoorbeeld in alledaagse systemen als TV-toestellen, kunnen die waarschijnlijkheden met veel vertrouwen worden toegepast. Van elke miljoen elektronen die op een bepaalde manier door een elektromagnetisch veld worden beïnvloed, zal overeenkomstig de waarschijnlijkheden een zeker gedeelte in een bepaalde richting gaan bewegen. Zolang voldoende elektronen zich op voorstellbare wijze verplaatzen naar het juiste punt op het TV-scherf, bekomen we ons er niet om hoe ze daar zijn gekomen of wat er gebeurt met het gedeelte dat ergens anders terecht komt. Maar quantumfysica gaat, als grondslag voor zulke praktische beschouwingen, alleen over waarschijnlijkheden en niet over zekerheden. Deze ontdekking bracht Einstein tot de opmerking, met de bedoeling afkeer en ontkenning uit te drukken: "Ik kan niet geloven dat God dobbelspelletjes speelt" ("I cannot believe that God plays dice"). De merkwaardige aspecten van de quantumfysica die Einstein zo verwerkelijk vond, zijn duidelijk te zien, niet in de werking van een TV-toestel maar in gevallen waar de waarschijnlijkheden meer gelijkmataig zijn verdeeld. Einstein geloofde het niet, zelfs Richard Feynman wilde nooit beweren dat hij het begreep. Maar elke proef op de som die we hebben weten toe te passen, vertelt ons dat op het subatomaire niveau deeltjes en golven twee aspecten zijn van een enkele realiteit. Het resultaat van elke wisselwerking heeft een kansaspect en de wijze waarop we dingen meten bepaalt welke antwoorden we krijgen.

Er is geen uurwerk dat onverbiddelijk, vanaf de oerknal tot het einde der tijden, de ontwikkelingsgang van het heelal geleidt.



Een springend elektron zendt een foton uit.



Een deeltje kan worden beschreven als een golfpakket, zoals het hier getekende. Het pakket is verspreid over een afstand X. Deze afstand geeft de onzekerheid in de positie weer.

Dit artikel werd voor ons vertaald door dr ir. I. de Brujin, vakdidaktiek natuurkunde, TU Twente.

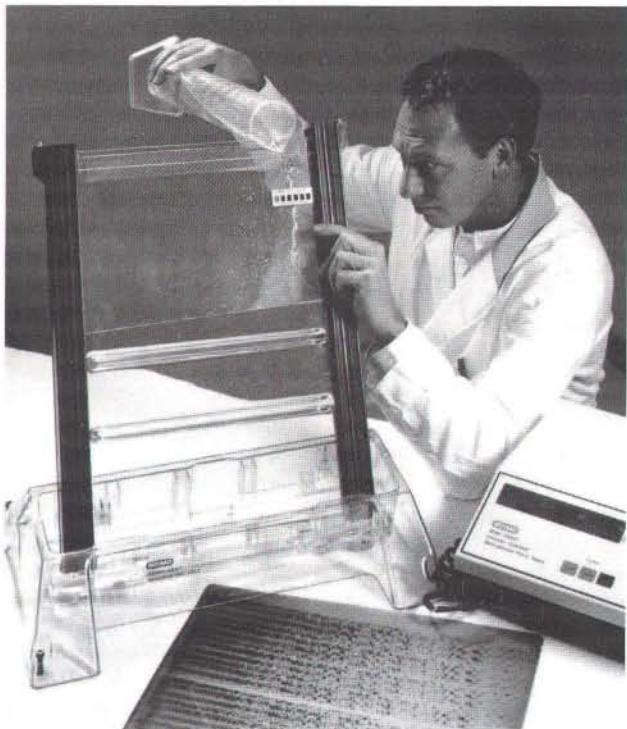
Richard Feynman, Robert Leighton en Matthew Sands. Feynman Lectures of Physics, deel III, Addison Wesley, 1981.

John Gribbin. In search of Schrödinger's cat, Corgi: 1985.

John Gribbin. In search of the double helix, Corgi: 1985.

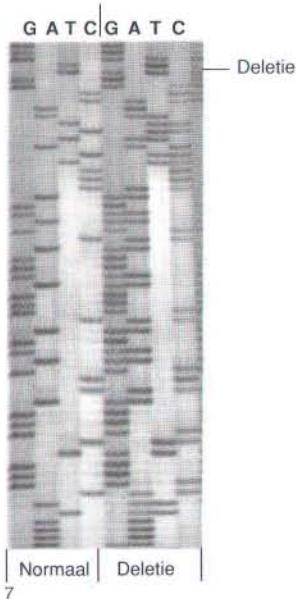
Leon L. Lederman, David N. Schramm. Van quark tot kosmos - Onderzoek naar het gedrag van de materie. Maastricht: De Wetenschappelijke Bibliotheek, Natuur & Techniek, 1991.

KIJK OP WETENSCHAP verschijnt zes maal per jaar, onder redactie van Natuur & Techniek, in samenwerking met New Scientist. Van dit katern zijn overdrucken beschikbaar voor f 2,50 of 50 F per exemplaar (excl. verzendkosten), te bestellen bij Natuur & Techniek, Postbus 415, 6200 AK Maastricht (Nederland); telefoon 0(0-31)43 254044. Voor het maken van kopieën is toestemming vereist van de Stichting Reprorecht (Postbus 882, 1180 AW Amstelveen, Nederland).



6

6 en 7. Bij de bepaling van de basenvolgorde van het DNA, scheidt men DNA-brokstukken op grootte in een agarose-gel. Dankzij PCR kan men snel nagaan of er in het DNA bijvoorbeeld een base mist. Vanaf de deletie is een dubbel patroon te zien in vergelijking met de normale controle (7).



7

samenstelling van het te vermenigvuldigen DNA, moet de PCR-cyclus worden aangepast. De specificiteit van de reactie wordt bevorderd door de primer-hybridisatie- en verlengingstemperatuur zo hoog en de duur zo kort mogelijk te houden. Daardoor neemt de kans op niet-specificke produkten drastisch af. In veel gevallen is een tweestapsprocedure mogelijk, met primerhechting en verlenging bij een en dezelfde temperatuur (afb. 5).

#### PCR toegepast

Het grootste voordeel van de PCR-techniek is dat deze techniek snel een grote hoeveelheid van een bepaald DNA-fragment produceert. Daarmee is het toepassingsgebied van bestaande analyse-technieken sterk uitgebreid. Het is geen groot probleem meer als men slechts over kleine hoeveelheden startmateriaal beschikt. De toepassing van niet-radioactieve procedures wordt eveneens mogelijk. Achter dit voordeel schuilt echter tevens een van de gevaren van de PCR-techniek: de kans op verontreini-

gingen. Er is een aantal algemene regels om dit risico tot een minimum te beperken; de belangrijkste is ongetwijfeld het uitvoeren van de PCR-reactie met speciale uitrusting in een speciale ruimte (lieftst een kweekkast) met zeer zuivere reagentia.

De sterkte van de binding van een korte probe (15 - 25 nucleotiden) aan de complementaire keten wordt sterk beïnvloed door misparingen. Deze misparingen ontstaan door een mutatie in het DNA. Onder stringente wascondities zal alleen de volledig juiste volgorde een hybridisatiesignaal opleveren; dit noemt men *allel-specifieke oligonucleotide-hybridisatie* (afb. 11). Voor alle zekerheid voert men een dubbele hybridisatie uit met een probe tegen zowel een gemuteerde als de normale volgorde; wanneer beide chromosomen dezelfde volgorde bevatten (homozygoot voor het normale of afwijkende allele) geeft slechts één van de twee probes een signaal; wanneer één chromosoom een normale en de andere een gemuteerde volgorde bevat (heterozygoot) geven beide probes een signaal.

In de praktijk zijn er veel variaties op dit thema. Zoals genoemd begint de DNA-synthese aan het 3'-uiteinde van de primer. Het bleek dat bij de eerste nucleotiden een volledig gelijke volgorde nodig is. Onder optimale PCR-condities blokkeert een mutatie bij deze eerste nucleotiden de synthese volledig. Dit gegeven gebruikt men in de diagnostiek voor het opsporen van puntmutaties. De laatste ontwikkeling op dit gebied is de toepassing van twee mutatie-specifieke primers (normaal en mutant) waaraan een chemische groep is gekoppeld met een bepaalde kleur of fluorescerentie (afb. 8).

### Een speld in een hooiberg

Erfelijke ziekten zijn het gevolg van fouten in het DNA. Diagnostiek, preventie en therapie vereisen precieze informatie over het defecte gen. Een eerste stap om zo'n gen te herkennen is het bepalen van de chromosomale ligging. Dit kan gebeuren door koppelingsonderzoek, ofwel het zoeken naar het samen voorkomen van de ziekte en een ander kenmerk (*marker*) bij familieleden. De ideale marker bevat meerdere vormen (allelen) en is makkelijk te analyseren.

## Bepalen van de basenvolgorde

### INTERMEZZO I

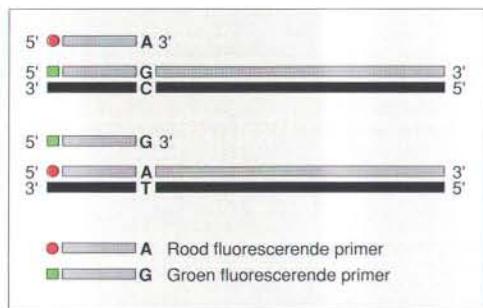
Een van de belangrijkste manieren om het geïsoleerde DNA te karakteriseren is het bepalen van de basenvolgorde. Daartoe wordt dubbelstrengs-DNA eerst enkelstrengs gemaakt door bijvoorbeeld een hittebehandeling of behandeling met loog. Aan het enkelstrengs-DNA wordt een primer met beken-de basenvolgorde toegevoegd. De primer vormt een complex met de complementaire enkelstrengs-DNA-keten.

Na toevoeging van het enzym DNA-polymerase en de afzonderlijke nucleotiden (A, T, G en C; waarvan één radioactief gemerkt) zal het enzym vanaf het dubbelstrengscomplex de complementaire streng verder synthetiseren.

Na toevoeging van kleine hoeveelheden defect A-nucleotide (didesoxyadeninetrifosfaat, ddATP) stopt de ketenverlenging her en der na de inbouw van

ddA. Er kunnen geen andere basen aan dit defecte nucleotide hechten. Het reactiemengsel bestaat tenslotte uit DNA-fragmentjes met verschillende lengte. De laatste base in alle fragmentjes is ddA en alle fragmentjes veroorzaken zwarting op een fotografische plaat. Als men deze fragmentjes op grootte scheidt in een gel en een gevoelige film tegen het gel legt, wordt de film belicht op die plaatsen die overeenkomen met de bandjes met DNA (autoradiografie). Uit de grootte van de DNA-fragmenten kan men direct de plaatsen afleiden, waar in de DNA-keten de base adenine voorkomt.

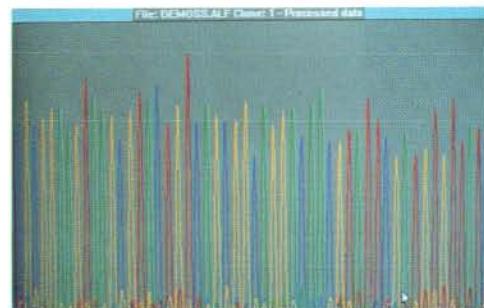
De beschreven reactie voert men ook uit met de drie andere basen. Uiteindelijk scheidt men in één gel de vier reactiemengsels naast elkaar. De basenvolgorde is dan op de film af te lezen als een streepladder.



8

8. Een puntmutatie kan men opsporen met allel-specificieke primers die zijn gemerkt met fluorescerende stoffen. Na PCR en elec-

troforese zal een normale homozygoot een rode, een afwijkende een groene en een heterozygoot een gele band opleveren.



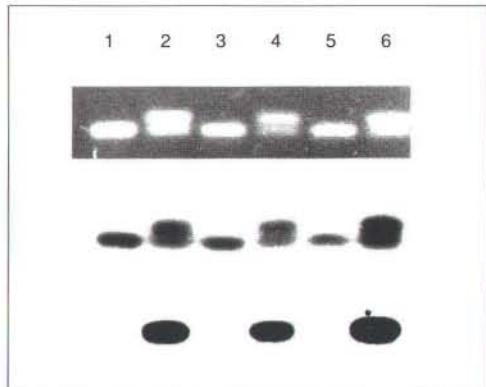
9

9. Moderne apparaten bepalen automatisch de volgorde van de basen in het DNA, en geven dit weer met vier gekleurde lijnen.

10 en 12. Met PCR kan men dieren onderzoeken die al lang zijn uitgestorven (10). Bij deze techniek moet men steriel werken (12).



10



11



12

11. Een voorbeeld van allele-specifieke oligonucleotide-(ASO)-hybridisatie. Met elektroforese scheidt men de PCR-producten van drie controles en drie patiënten met een insertie in een gen (boven). De fragmenten blijken te hybridiseren met complementair DNA (midden). Bij ASO-hybridisatie met een oligonucleotide tegen de insertie, hybridiseert de normale nucleotidenvolgorde niet meer (onder).

Onlangs is een aantal nieuwe markers ontdekt die voldoen aan deze eisen, de zogenaamde mini- en microsatellietmarkers. Dit zijn overerfbare variaties die meestal bestaan uit een aaneenschakeling van een groot aantal herhaalde eenheden; de lengte van zo'n eenheid schommelt tussen twee en meer dan dertig nucleotiden. De verschillende allelen kenmerken zich door variatie in aantal herhaalde eenheden. Deze markers zijn makkelijk te onderzoeken met de PCR-techniek. Daartoe worden primers gesynthetiseerd tegen unieke volgorden aan weerszijden van de repeterende eenheid. Na vermenigvuldiging van het fragment met PCR en elektroforese zijn de lengteverschillen (allelen) zichtbaar.

Met de PCR-techniek is het mogelijk voldoende DNA-materiaal te verzamelen voor *sequencing*, het ophelderken van de basenvolgorde (zie Intermezzo 1). Een daar voorafgaande kloneringsstap is niet nodig. Sequencing kan worden uitgevoerd met zowel dubbelstrengs- als enkelstrengs-DNA.

Bij het ophelderken van de basenpaarvolgorde van dubbelstrengs-DNA wordt het DNA gedenuerdeerd, waarna een van de strengen kan hybridiseren met de sequencing-primer. Doordat de twee complementaire strengen eveneens snel met elkaar hybridiseren, is de gevoeligheid van de sequentie-reactie laag. Sequencing van enkelstrengs-DNA biedt hier zekere voordelen. Er zijn diverse manieren om enkelstrengs-DNA

## PCR bij gebrek aan informatie

In een standaard PCR-reactie wordt het DNA tussen de twee primers vermenigvuldigd; voor de synthese van de primers moet de basenvolgorde bekend zijn. Zelfs in lange stukken onbekend DNA zijn er soms bekende volgorden.

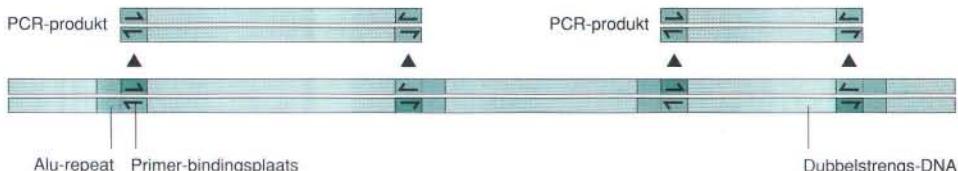
### Inter-Alu PCR

In het menselijk DNA komen diverse soorten repetitief DNA voor: de zogenaamde Alu-repeats met naar schatting 900 000 kopieën. Alhoewel dergelijke basenvolgorden eveneens in het DNA van andere organismen voorkomen, blijken sommige stukken toch geschikt te zijn om soortspecifieke primers te synthetiseren.

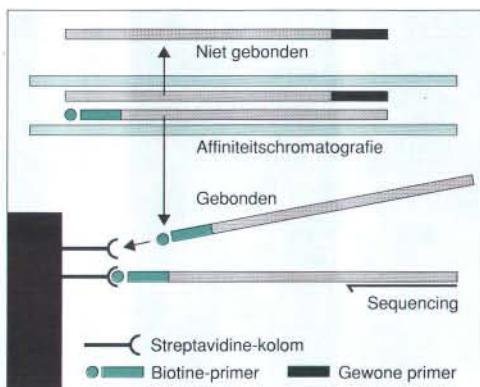
Als men nu een onbekend stuk DNA wil onderzoeken, is het mogelijk dat op dat DNA Alu-repeats voorkomen. Als we nu PCR uitvoeren met Alu-primers, dan zullen we bepaalde, unieke volgorden vermenigvuldigen die tussen de primers liggen (afb. II-1). Het PCR-produkt dat zo wordt verkregen, dient dan als startmateriaal voor verdere karakterisering door middel van volgordenebepaling of voor het isoleren van unieke probes.

### Geïnverteerde PCR

Voor het geval dat de volgorden slechts gedeeltelijk bekend zijn, bestaat er bovendien een sluiproute. Bij het karakteriseren van sommige typen gemuteerd



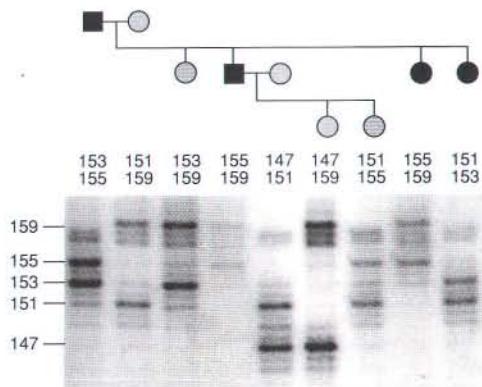
II-1



13

13. Bij biotine-primer-PCR is een van de twee primers aan het 5'-uiteinde gelabeld met biotine. Na PCR wordt het biotine-enkelstrengs-DNA geïsoleerd met behulp van streptavidine-affinitetschromatografie en gebruikt voor sequencing.

14. In deze stamboom staan zwarte symbolen voor personen die leiden tot een dominante spierziekte. Na PCR van een microsatellietmarker in aanwezigheid van radioactieve nucleotiden, worden de banden in een gel zichtbaar met autoradiografie.



14

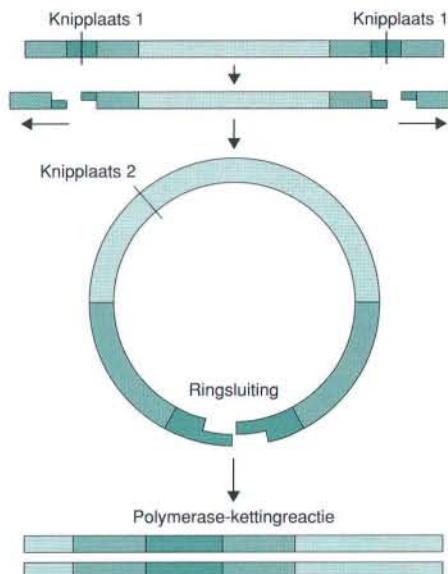
te verkrijgen. De meest toegepaste benadering is asymmetrische PCR, waarbij één van de primers in een veel lagere concentratie wordt toegevoegd dan de andere. Tijdens de PCR raakt deze primer uitgeput, terwijl er daarna nog wel DNA van de andere primer wordt gesynthetiseerd. Zo worden er dus veel kopieën van slechts één streng verkregen.

## INTERMEZZO II

DNA heeft men geen informatie over de basenvolgorde van het aangrenzende DNA, waardoor de synthese van een 'retour-primer' onmogelijk wordt. Hier biedt geïnverteerde PCR een uitkomst (afb. II-2). Eerst knipt het restrictie-enzym het DNA. Soms vormen de restrictie-fragmenten, met name bij lage DNA-concentraties, ringvormige produkten waarin een gedeelte bekend en een gedeelte aangrenzend onbekend DNA voorkomen. Dit materiaal kan worden vermenigvuldigd met primers die hechten aan de bekende volgorde. Het product bevat dan naast bekende volgorden een deel van de onbekende volgorde. De basenpaarvolgorde van het produkt kan men ophelderken met sequencing.

II-1. Bij inter-Alu-PCR gebruikt men primers die Alu-repeats herkennen. Als twee primers niet te ver van elkaar hechten en goed georiënteerd zijn, kan het onbekende DNA tussen de primers worden vermenigvuldigd.

II-2. Het startmateriaal voor geïnverteerde PCR bevat een bekende en een onbekende basenvolgorde. Na knippen met een restrictie-enzym, ringsluiting en naknippen wordt het onbekende DNA vermenigvuldigd.



II-2

Een alternatieve methode om enkelstrengs-DNA te verkrijgen maakt gebruik van affinitetschromatografie. Bij deze techniek maakt men gebruik van de wisselwerking tussen twee molekülen, waarvan de ene is gebonden aan een vaste drager. In de PCR is één van de primers gemerkt met het molecuul biotine, dat specifiek bindt aan het eiwit streptavidine. Na de PCR bindt het dubbelstrengs-materiaal aan streptavidine-bevattende deeltjes via het biotine-molecuul (afb. 13). Na denaturatie van het DNA en spoelen blijft uitsluitend het biotine-enkelstrengs-DNA vastzitten en dit kan direct worden gebruikt voor sequencing.

De technieken die we hebben beschreven passen we dagelijks toe in de (humane) genetica. Talloze andere toepassingen vindt men in gebieden zoals de bacterie- en virus-diagnostiek, de oncologie, de gerechtelijke geneeskunde enz. Neemt de hoeveelheid vermenigvuldigd DNA exponentieel toe, hetzelfde geldt eveneens voor het aantal gebruikers van de PCR-techniek. Het is moeilijk een genetisch probleem te verzinnen dat niet met PCR valt op te lossen.

**Bronvermelding illustraties**

Perkin-Elmer Cetus, Norwalk Co., V.S.: p. 182-183, 4, 12.  
Audiovisuele dienst AMC, Amsterdam: 2.  
Fotostock, Amsterdam: 3.  
Bio-Rad Laboratories BV, Veenendaal: 6.  
Pharmacia, Woerden: 9.  
Britse Ambassade: 10.  
De afbeeldingen 7, 11 en 14 zijn afkomstig van de auteur.

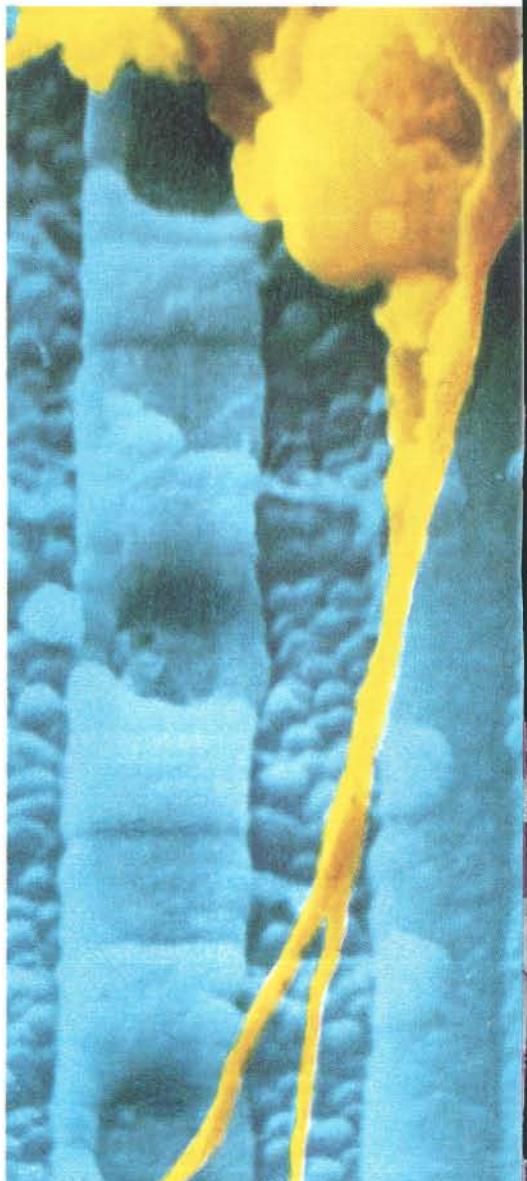
**Literatuur**

Wieringa B. Erfelijk aangedaan? — Het opsporen van genmutaties. Natuur & Techniek 1988; 56: 10, 810-825.

# NEURALE NETWERKEN

Eeuwenlang zijn mensen gefascineerd door de mogelijkheid een denkende machine te maken. Met de komst van de computer werd dit streven reëel en artificiële intelligentie een zelfstandig studiegebied. Een nieuwkomer op dit terrein zijn nu de neurale netwerken. Neurale netwerken zijn geen computers in de traditionele betekenis van het woord en hebben weinig gemeen met eerdere pogingen intelligent gedrag na te bootsen. Het zijn systemen voor parallelle informatieverwerking die in structuur, werking en prestaties lijken op zenuwstelsels van levende wezens. Gedistribueerde informatieopslag en het vermogen te leren zijn daarbij bepalende kenmerken. Neurale netwerken worden niet geprogrammeerd als een computer maar getraind voor taken. De ontwikkeling van succesvolle netwerken voor motoriek, spraak en patroonherkenning vraagt om een herbezinning op de computer als model voor het brein.

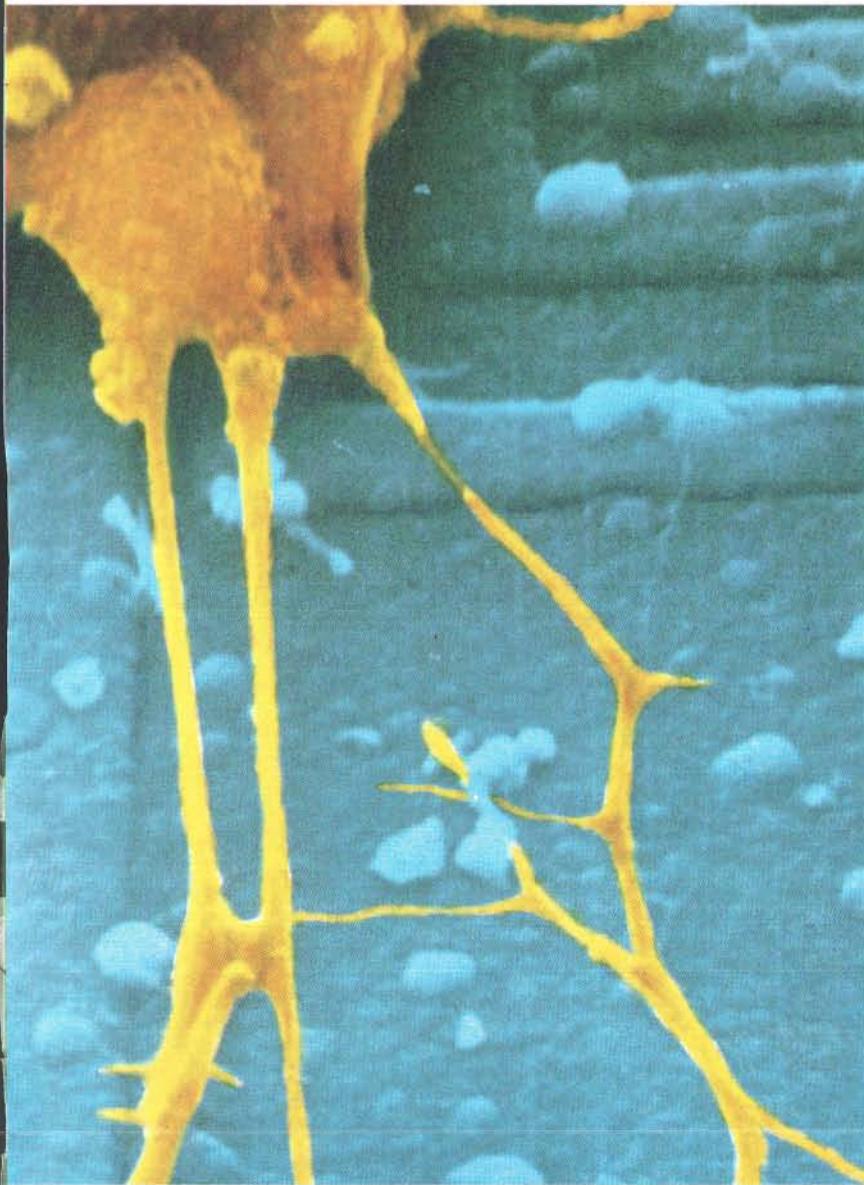
Op deze scanning-elektronenmicroscopische foto zien we een zenuwcel die op een chip groeit. De afbeelding symboliseert de naadloze overgang van brein naar computer, die met het onderzoek aan neurale netwerken een klein beetje dichterbij lijkt te komen. Misschien werken computers ooit als onze hersenen, maar voorlopig weten we niet eens hoe die ons denken en doen bepalen.



## brein model voor computers, computers mo

P.J. Beek

Faculteit der Bewegingswetenschappen  
Vrije Universiteit, Amsterdam



odel voor het brein, het brein model voor con

Hoe denken mensen? Hoe werkt het menselijk brein? Wat is de samenhang tussen hersenactiviteit en geestelijke vermogens? Het is een gemenplaats dat deze vragen tot de belangrijkste en moeilijkste der wetenschap behoren. Opwindender is de vaststelling dat recente ontwikkelingen in het onderzoek van zelfstandig rekenende netwerken, een bescheiden optimisme rechtvaardigen dat deze moeilijke problemen ook zijn op te lossen. In deze ontwikkeling speelt de computer een hoofdrol. De computer is een onmisbaar werktuig bij het bouwen en bestuderen van nieuwe modellen voor het brein. Modellen, overigens, die weer leiden tot vernieuwingen op computergebied, waarmee de cirkel rond is.

Sinds de opmars van de computer in onze cultuur heeft men verondersteld dat het brein informatie verwerkt zoals een conventionele (seriële digitale) computer. Begrijpen komt in deze opvatting neer op het identificeren van de regels en symbolen waarvan het brein zich bij de uitvoering van intelligente taken bedient. Of deze regels adequaat zijn, wordt vastgesteld door te onderzoeken of een computer, aangestuurd met een programma dat uit die regels bestaat, tot eenzelfde prestatie komt als een mens. Dit onderzoeksgebied wordt aangeduid met de term *artificiële intelligentie*.

Hoewel artificiële intelligentie (afgekort als AI) nog altijd domineert in de wetenschap, bewijft men nu serieus of de conventionele computer model kan staan voor het brein. Niet dat standaardcomputers niet 'slim' genoeg zouden zijn. Integendeel — en dit is juist een deel van het probleem — ze verrichten sommige activiteiten, zoals rekenen, logisch redeneren, zetten uit een schaaksituatie evalueren of iets opzoeken in een geheugenbestand, sneller en beter dan mensen. Daar staat tegenover dat mensen weer dingen doen die de snelste conventionele computers niet veel intelligenter dan een aardappelmesje doen lijken. De meesten onder ons hebben bijvoorbeeld vroeg of laat door wanneer ze voor de gek gehouden worden. We herkennen onze moeder op slag, ook als ze naar de kapper is geweest. En wee knuenn zefls woodren lesen asl zh cheheel vrekewrd gespelt zein.

Kortom, we zijn verrassend goed in taken waar conventionele computers niet mee uit de voeten kunnen en niet al te best in taken die ze snel en efficiënt doen. Waar de mens globaal,

vindingrijk en slordig werkt, opereren conventionele computers methodisch, naar-de-letter en secuur. Het lijkt er derhalve sterk op dat ons denken ondoorgondelijker is: glibberiger, minder strikt, veelzijdiger en creatiever.

Het grote voordeel van artificiële intelligentie is, dat men zich kan beperken tot het in kaart brengen van de regelstructuur van de geest — de "taal van het denken", zoals de Amerikaan Jerry Fodor zegt. De vraag hoe deze regels neurofisiologisch verankerd zijn behoeft daarbij niet te worden beantwoord. Nu blijkt dat de menselijke geest slechts zeer ten dele te begrijpen is met een recept van symbolen en regels, moet men zich afvragen of de eenvoud daarvan ook aantrekkelijk is.

### Een kom koude pap

De houding van de voorstanders van artificiële intelligentie ten aanzien van het brein is goed voorstellbaar. Op het eerste gezicht valt er aan het brein weinig te zien dat voor een psycholoog van belang zou kunnen zijn. Eén van de uitvinders van de computer en een grondlegger van AI, de Britse wiskundige Alan Turing, bracht dit gevoel onder woorden toen hij het brein vergeleek met een kom koude pap.



Tot op heden is de neurofysiologie er niet goed in geslaagd dit beeld te ontzenuwen. Niet dat neurofysiologen niks bereikt zouden hebben. Integendeel, ze hebben inmiddels een redelijke kennis opgebouwd van de chemische werking van zenuwcellen (neuronen). Ze hebben nauwgezet de banen in kaart gebracht die actief zijn wanneer informatie van de zintuigen naar onze 'denkcentra' wordt vervoerd, evenals de verschillende gebieden die op relatief specifieke wijze betrokken zijn bij activiteiten als spreken, zien, voelen en herinneren. Maar vraagt men hoe dit samenstel van neuronen, banen en gebieden de verschillende psychologische functies van het brein bepalen, dan bidden neurofysiologen slechts magneetschijven vol meetgegevens en lange statistische berekeningen zonder al te veel theorie.

Deze stand van zaken toont hoever de bestudering van het menselijk denken en van het brein uit elkaar liggen. In navolging van Turing menen de aanhangers van AI dat de neuronen in het brein werken als de aan/uit-schakelaars van een conventionele computer. Zij gaan er daarom vanuit dat intelligentie even goed los van het brein kan worden bestudeerd als de software voor zo'n computer los van zijn hardware.

Het probleem is evenwel dat dit software-hardware-onderscheid niet goed toepasbaar is op het brein. Strikt genomen hebben we alleen met 'wareware' van doen. Weliswaar heeft het brein zijn voorkeuren — voorkeuren die zich wellicht in een programma laten vertalen — maar dat vertelt ons nog niet waar die voorkeuren vandaan komen en op welke manier ze worden opgeslagen en aangewend. Het feit dat een neuronaal circuit zich kan gedragen alsof het een bepaalde regel volgt, betekent nog niet dat die regel ook daadwerkelijk 'in' dat circuit zit. Het opstellen van zulke regels vertelt ons weinig tot niets over de wijze waarop het brein *als machine* een bepaald gedrag produceert.

Bovendien is het brein te dynamisch voor een steriel regelconcept; het verandert voortdurend. We leren en we zouden ook in machinetermen willen weten hoe. Het brein kan niet zonder meer als een kom koude pap worden beschouwd. De werkelijke uitdaging is de studie van het brein te beschouwen als de studie van het denken en omgekeerd.

De laatste jaren heeft zich een nieuwe tak van wetenschap ontwikkeld, *connectionisme* genaamd, die deze uitdaging oppakt. Connectivisme (afgekort als CN) is gebaseerd op het inzicht dat het brein zijn intelligentie niet dankt



2

1 en 2. Het menselijk brein heeft een opvallend vermogen om onvolledige of ongenschijnlijk weinig samenhangende informatie zodanig te organiseren dat daarin een eenduidige betekenis kan worden ontdekt. Ook neurale netwerken zijn daar, blijkens enkele succesvolle toepassingen op het gebied van de patroonherkennings, goed in. Dit in tegenstelling tot conventionele computers.

aan de snelheid van neuronale processen (neuronen zijn ongeveer 100 000 maal langzamer dan een gemiddelde computerschakelaar), maar aan het enorme aantal neuronen (circa  $10^{12}$ ) en de verbindingen – connecties – daar tussen (één neuron staat gemiddeld met circa 10 000 andere neuronen in verbinding). Het connectionisme houdt zich bezig met het ontwerpen en bestuderen van intelligente reken-systemen, neurale netwerken genaamd, die wat betreft structuur en werking lijken op het brein en wat betreft gedrag op de geest.

### Neurale netwerken

Neurale netwerken zijn systemen voor parallelle informatieverwerking die bestaan uit onderling verbonden eenheden. Deze eenheden worden soms overdrachtelijk – en dus enigszins misleidend – ‘neuronen’ genoemd.

Elke eenheid in een netwerk heeft een (numerieke) activiteitswaarde en elke verbinding heeft een bepaalde sterkte of weging. Afhankelijk van het teken van de weging (plus of min) noemt men de verbinding, naar analogie van een onderscheid uit de neurofysiologie, *inhreibend* (verzwakkend) of *exciterend* (versterkend). De verbonden eenheden beïnvloeden

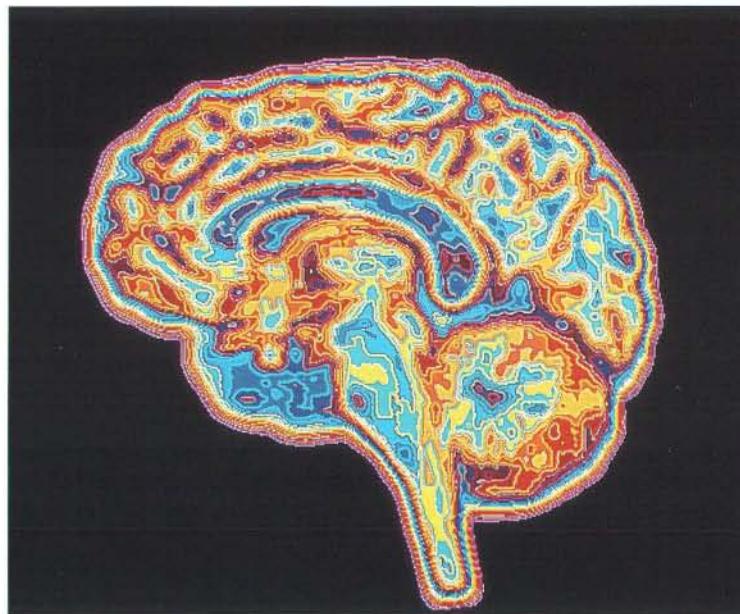
elkaar totdat een stabiele toestand van activiteitswaarden wordt bereikt.

De activiteit van één rekeneenheid op een bepaald moment volgt uit een rekenregel. Die regel koppelt de activiteit van naburige eenheden aan de sterkte van de verbindingen waارlangs signalen binnenkomen. De meest eenvoudige is een lineaire rekenregel die stelt dat de activiteit van een eenheid wordt bepaald door de som van alle producten van de activiteit van elke verbonden eenheid en de weging van zijn verbinding. Meestal is de activiteit van de eenheden daarbij gebonden aan een maximum. Tegenwoordig worden steeds vaker niet-lineaire regels gebruikt, zoals een regel die aan een verbinding een hogere waarde dan normaal toekent indien beide verbonden eenheden tegelijkertijd een hoge activiteit tonen.

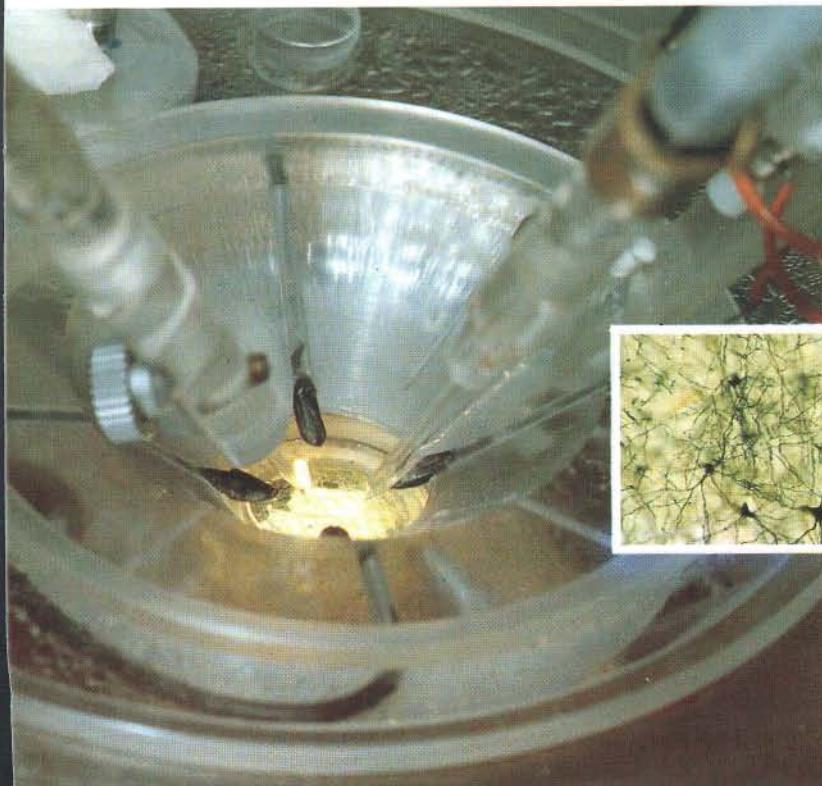
Als aan het netwerk een signaal wordt aangeboden, activeert dat signaal de eenheden die verbonden



4



3. Hoewel we tegenwoordig de hersenen en de processen die zich daar in afspeilen op tal van manieren in beeld kunnen brengen, begrijpen we nog maar weinig van wat er zich in ons brein afspeelt. In dat opzicht noemen we het brein letterlijk een ‘grijze massa’.



5



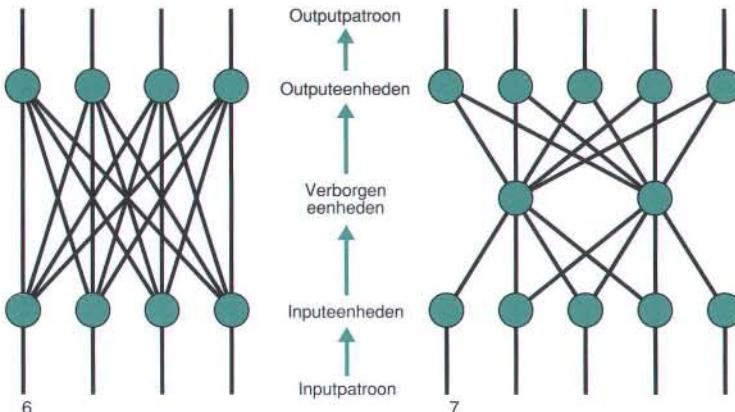
4 en 5. In kleine plakjes hersenweefsel (4) kunnen neurofysiologen het netwerk van zenuwen (5) bestuderen. Zij kunnen een zenuwimpuls van cel tot cel volgen. De opbouw van neurale netwerken komt globaal overeen met de hier getoonde structuur van een stukje hersenschors.

zijn met de ingang van het netwerk, de input-eenheden. De verzameling *activatiewaarden* van de input-eenheden, het activatiepatroon, plant zich vervolgens langs de verbindingen van het netwerk voort naar andere eenheden en leidt uiteindelijk tot een activatiepatroon van de eenheden die verbonden zijn met de uitgang van het netwerk, de output-eenheden. De verzameling activatiewaarden van de output-eenheden vormen de output (respons/antwoord) die het systeem op de input (stimulus/vraag) geeft. Een neuraal netwerk is dus een systeem, dat zonder een programma uit een bepaalde input een bepaalde output berekent.

Omdat het activatiepatroon van de output-eenheden bepaald wordt door het inputsignaal en door alle wegingen van de verbindingen tussen de verschillende eenheden, kunnen deze wegingen zelf beschouwd worden als de 'kennis' van het systeem. Men spreekt in dit verband van *gedistribueerde informatieopslag*. Het wegen van de verbindingen is, in zekere zin, te zien

als het programmeren van een conventionele computer.

Er zijn vele manieren waarop de eenheden in een netwerk en de verbindingen daartussen georganiseerd kunnen worden. Meestal zijn de eenheden geordend in lagen of groepen. Ter wille van de eenvoud worden de verbindingen vaak zodanig aangelegd dat de mogelijkheid van terugkoppeling ontbreekt (*feedforward-systemen*). Twee-lagige feedforward-systeem, met alleen een input- en een outputlaag, zijn makkelijk te bestuderen en toch al tamelijk krachtig. Voor meerlagige feedforward-systeem met een tussenlaag van *verborgen eenheden* is bewezen dat ze alle wiskundige bewerkingen kunnen uitvoeren, mits het systeem de juiste verbindingen heeft. Verborgen eenheden zijn hierbij, zoals nog zal blijken, van vitaal belang, omdat ze een netwerk in staat stellen zelfstandig weergaven van de buitenwereld te vormen, die vervolgens gebruikt kunnen worden bij het nemen van ingewikkelde beslissingen.



6 en 7. In een feed-forward-netwerk met uitsluitend input- en outpuseenheden (6) leidt het activatiepatroon aan de inputzijde direct tot een activatiepatroon aan de outputzijde. Heeft zo'n netwerk meerdere lagen (7), dan wordt de informatie die aan de inputseenheden wordt aangeboden opnieuw gecodeerd in een interne weergave. Het outputpatroon volgt uit die interne weergave en slechts indirect uit de input.

### Een vergadering stakers

De natuurkundige John Hopfield heeft – voor één type netwerk waarin alle eenheden volledig met elkaar verbonden zijn – aangetoond dat het proces waarlangs een netwerk van rekenseenheden een patroon reconstrueert, kan worden opgevat als de overgang van een toestand met een hoge energie-inhoud naar een toestand met lage energie-inhoud. De werkelijkheid om ons heen is vergeven van zulke processen. Te denken valt aan water dat uit een toiletbak stort. Het systeem pot energie op totdat het weer ontladt. Wanneer het stortwater zich in het riool bevindt, is de energie-inhoud van het systeem sterk verminderd.

Iets dergelijks gebeurt in een Hopfield-netwerk dat een bepaalde input ontvangt. Op het moment van binnenkomst verkeert het netwerk in een toestand met een hoge energie-inhoud. De input verstoort het evenwicht waarin het netwerk verkeert. De eenheden van het netwerk gaan druk met elkaar ‘aan de praat’, waardoor ze elkaars activatiewaarden veranderen. Langzaam maar zeker beweegt het systeem zich naar een nieuwe stabiele toestand met een lagere energie-inhoud, die correspondeert met een bepaalde output – het antwoord. Dergelijke netwerken ‘denken’ niet stapje-voor-stapje, zoals een conventionele computer, maar ‘en masse’ en minder gestructureerd, zoals een vergadering stakers, waar een aanvankelijk verhit debat na enige tijd uitkristalliseert tot een beslissing. De bereikte oplossing is niet noodzakelijk de best denkbare, maar meestal wel een zeer bruikbare.

### Neuraal leren

Een essentieel kenmerk van neurale netwerken is dat ze kunnen leren. Leren – het veranderen van ‘kennis’ – is hier het veranderen van individuele wegingen in het netwerk. Dit kan met een groot aantal leerregels bereikt worden.

Een breed toepasbare klasse van leerregels is



geïnspireerd op de regel van Hebb. Deze regel stelt dat de verbinding tussen twee eenheden die tegelijk actief zijn een zwaardere weging krijgt. Het eerder besproken Hopfield-model maakt gebruik van een dergelijk leerschema.

Een andere veel gebruikte regel, met name in feedforward-netwerken zonder verborgen eenheden, is de deltaregel, waarmee de wegingen van de verbindingen continu worden aangepast door het verschil (delta) tussen de werkelijke output en de gewenste output van een eenheid te verkleinen. Training vindt plaats door het netwerk te confronteren met inputpatronen en de gewenste, bijbehorende outputpatronen. Op basis van de input produceert het netwerk een output, die vergeleken wordt met de gewenste output. Als er geen verschil is tussen beide, vindt er geen leren plaats. Als er wel verschil is, past het netwerk de wegingen tussen de eenheden op basis van de deltaregel aan, om een betere prestatie te krijgen.

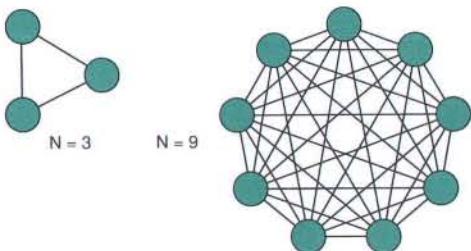
Met dit eenvoudige leervoorschrift is het mogelijk gebleken neurale netwerken met succes te trainen in waarnemen, logisch redeneren en het uitvoeren van transformaties.

## Verboden eenheden

Er is echter ook een klasse van taken waarvoor feedforward-netwerken zonder verborgen eenheden ongeschikt zijn, met name die taken waarbij een interne weergave nodig is omdat de structuur van de input sterk afwijkt van die van de output. In veel toepassingen zijn de netwerken daarom meerlagig.

Een eenvoudig voorbeeld kan het belang van verborgen eenheden duidelijk maken. Stel u voor dat uw romantisch aangelegde vriend Piet in dezelfde periode zowel met Fiep als met Inge een verhouding heeft, zonder dat zij van elkaar weten. U geeft een feestje en kent beide vrouwen. Moet u naast Piet beide vrouwen uitnodigen, een van beide of geen van beide? Voor Piet is dit een 'exclusive-or'-probleem: als geen van beide vrouwen wordt uitgenodigd zou hij niet veel lol hebben, als Fiep of Inge zou worden uitgenodigd zou het goed gaan en als zowel Fiep als Inge van de partij zijn zou hij in het geheel geen plezier beleven aan het feest.

Een simpel netwerk kan dit probleem niet oplossen omdat er voor Piet een dramatisch



9

8 en 9. Hopfield-netwerken, waarin alle rekeneenheden met elkaar in verbinding staan, hebben een hoge energie-inhoud op het moment dat er een input komt. De 'ontlading' van het net-

werk resulteert in een output. De netwerken zijn vergelijkbaar met een groep woedende stakers, die het uiteindelijk eens worden met hun baas, en weer rustig aan het werk gaan.

emotioneel verschil is tussen het uitnodigen van één van beide vrouwen en het uitnodigen van beide vrouwen. Deze situatie is weergegeven in afbeelding 10, dat een eenvoudig netwerk voorstelt van Piets voorkeuren. Inge en Fiep vormen de input en de gemoedstoestand van Piet is de output. Als Inge, Fiep of geen van beide wordt ingevoerd, produceert het netwerk

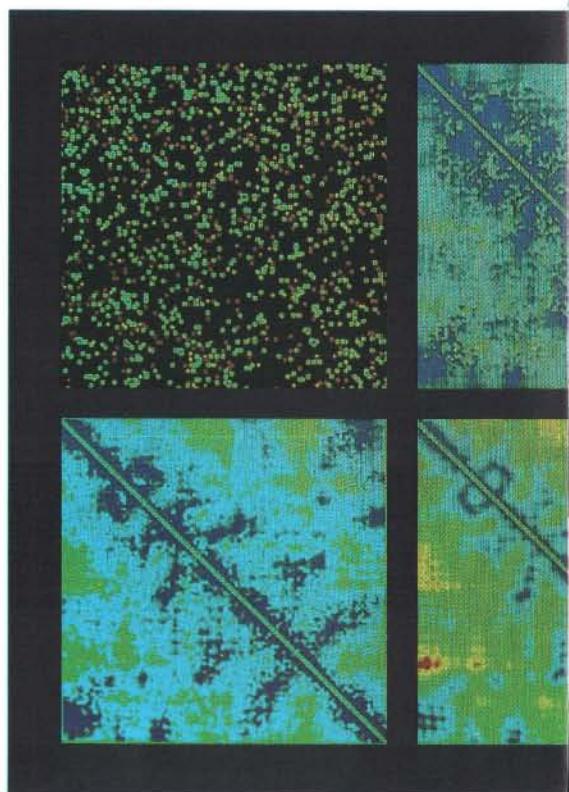
de juiste output (1 of 0), maar als beide worden ingevoerd een radicaal verkeerde. Met behulp van verborgen eenheden is dit probleem eenvoudig opgelost, zoals afbeelding 11 toont. Als Inge of Fiep de input is, is de output 1. Als beide of geen van beide ingevoerd worden is de output 0.

Het maken van dit soort schakelingen is triaal, maar het effect van het toevoegen van verborgen eenheden is dat niet. In feite is het zo dat als de input en output van een probleem uitgedrukt kan worden in termen van aan- en uitstoorden van neuronen, dat probleem *altijd* door een netwerk met verborgen eenheden kan worden opgelost.

De prijs die voor deze winst moet worden betaald is dat netwerken met verborgen eenheden moeilijker leren. Men maakt vaak gebruik van een gegeneraliseerde versie van de deltaregel, die als nadeel heeft dat hij biologisch niet zo realistisch is als de regel van Hebb. Die heeft betrekking op wat er tussen naburige neuronen gebeurt.

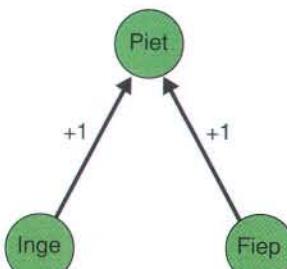
### Hoe neuronaal zijn neurale netwerken?

Een dikwijls geuite zorg is of neurale netwerken wel voldoende lijken op neuronale schakelingen in het brein. In tegenstelling tot conventionele computers, bezitten neurale netwerken een aantal globale kenmerken van hersenweefsel, zoals een groot aantal elementen met variabele verbindingen en continu in de tijd veranderende activiteitswaarden. Ondanks dergelijke overeenkomsten, ontberen neurale netwerken vooralsnog een aantal wezenlijke kenmerken van hersenweefsel, zoals het voorkomen van verschillende typen neuronen, meerdere signaaltypen en ingewikkelde (chemisch en hormonaal gestuurde) signaalverwerking.

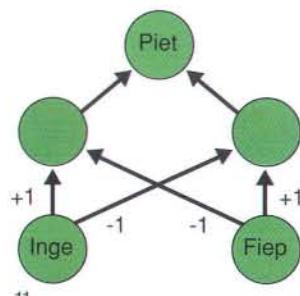


12

Het valt bij deze vergelijking op dat genoemde eigenschappen relatief eenvoudig zijn vast te stellen. Het struikelblok bij pogingen neurale netwerken ook biologisch realistisch te maken is dat we meer weten van de bouw van de hersenen dan van de werking ervan. Voor de meeste hogere hersenfuncties kan de informatie die de neurowetenschap verschafft, nauwelijks in een model worden ondergebracht.



10



11

10 en 11. De vraag welke van de twee vriendinnen van Piet u op uw feestje moet uitnodigen, laat zich met een tweelagig netwerk niet beantwoorden. Een netwerk met een laag verborgen eenheden zal al snel tot de conclusie komen dat een van beide de beste oplossing is.



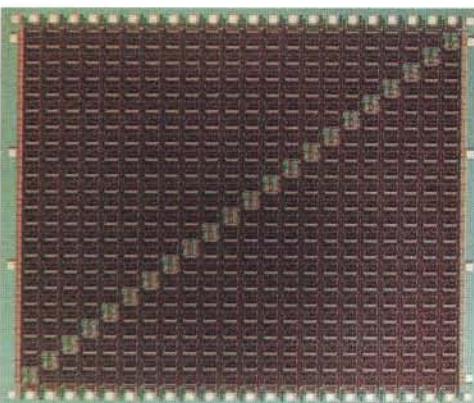
12. Echte neurale netwerken kunnen nog geen zware opdrachten aan, maar een simulatieprogramma op een (conventionele) supercomputer kan dat wel. In deze simulatie leert het netwerk het verband tussen de aminozuurvolgorde en de ruimtelijke bouw van een eiwit. Na 250, 500 en 1000 'tessellades' lijkt de output steeds beter op het voorbeeld rechts onder, een weergave van de ruimtelijke structuur. Mogelijk kan het programma uiteindelijk voor elke aminozuurvolgorde bedenken hoe het eiwit eruit ziet, iets waar tot nog toe niemand in is geslaagd.

### Systematiek.

Jerry Fodor bestrijdt het connectionistische model voor de 'geest' met een simpel maar gevoelig argument. Een denkende machine, zo redeneert hij, moet een machine zijn die, als zij dezin 'Ellen houdt van Reinoud' begrijpt, ook

13. Deze chip heeft een neurale opbouw. Hij bestaat uit in- en outputeenheden die met elkaar in verbinding staan via versterkers, de schuine rijluchtelementen. Hoewel de

technologie nog in de kinderschoenen staat, worden eenvoudige neurale netwerken al toegepast en dienen zich hoe langer hoe meer gebruiksmogelijkheden aan.



13

### Het ontbreken van systematiek en semantiek

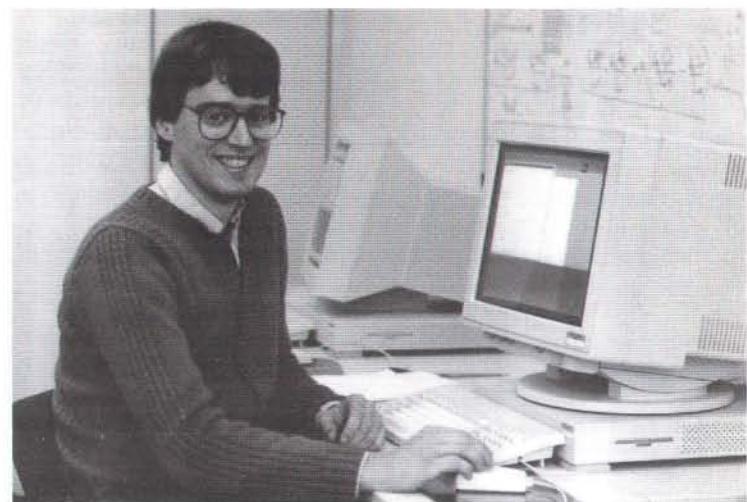
De vraag of de mens een denkende machine kan maken is al jaren onderwerp van felle discussie tussen voor- en tegenstanders van artificiële intelligentie. Nu de opkomst van het connectionisme een einde heeft gemaakt aan de alleenkandidatuur van AI, heeft het debat een nieuwe dimensie gekregen. Voor hen die in de mogelijkheid van zelfdenkende machines geloven, richt de discussie zich op de vraag wat belangrijker is: het gebruik van symbolen en logica om te simuleren wat het brein doet (artificiële intelligentie) of het gebruik van neuronachtige structuren om te simuleren wat het brein doet (connectionisme). Daartegenover staan anderen die hun uiterste best doen om aan te tonen dat het onmogelijk is een machine te maken die denkt zoals de mens. Een kleine keur van argumenten uit het debat is voldoende om een idee te krijgen van de thema's en de theoretische posities in deze discussie.

dezin 'Reinoud houdt van Ellen' begrijpt. Anders gezegd, het moet een machine zijn die in staat is de aard van relaties tussen dingen te begrijpen. Dat klinkt triviaal en dat is het ook omdat ons denken zo werkt. Minder triviaal is de opdracht een netwerk te bouwen dat op betrouwbare, *systematische wijze* relaties tussen dingen begrijpt.

In Fodor's regels-en-symbolen-benadering van de geest, is de oplossing voor dit probleem eenvoudig. Reinoud en Ellen worden opgevat als de symbolen R en E en hun liefde als een relatie (I). Vervolgens wordt de situatie beschreven met de regel: R (I) E. In deze voorstelling kunnen R en E van positie wisselen of vervangen worden door andere symbolen zonder dat de betekenis van (I) verloren gaat. Anders gezegd, de vereiste systematiek is voor AI geen probleem want deze zit ingebakken in de gebruikte regels en symbolen. Systematiek is daarom een natuurlijke eigenschap van iedere denkende machine die werkt volgens het klas-

14. Dr Gregory Kohring van het Forschungszentrum Jülich is houder van het wereldrecord rekenen met neurale netwerken. Op een supercomputer wist hij een netwerk met 100 000 neuronen te simuleren waarin hij per seconde 100 miljard verbindingen kon berekenen.

15. Een eenvoudig neurale netwerk met verborgen eenheden. De verbindingen kunnen een signaal met een verschillende sterke (dikte lijn) doorgeven en daarbij de ontvangende eenheid stimuleren (grijs), of juist remmen (kleur). De kleur van de eenheden geeft hun activatiewaarde weer.



14

sieke symbool-en-regel-recept van AI. Dat kan niet gezegd worden van CN.

Een netwerk dat het concept 'Reinoud houdt van Ellen' weergeeft in de vorm van een bepaald activatiepatroon, geeft niet automatisch ook het concept 'houden van' weer. Voor Fodor is deze tekortkoming voldoende bewijs dat CN een doodlopende zaak is en AI het enige serieuze model voor de geest.

Fodor's systematiek vormt inderdaad een probleem voor het CN en men doet verwoede pogingen neurale netwerken te ontwikkelen die aan deze eis voldoen — vooral nog zonder succes. De connectionisten stellen daartegenover dat CN zich juist ontwikkeld heeft vanwege de vele tekortkomingen van artificiële intelligentie. Zo vermijdt AI principieel het kernprobleem hoe het brein de zetel van de geest kan zijn en stellen AI-aanhangers uitsluitend regels op voor taken die conventionele computers goed liggen, waardoor een groot deel van het menselijke gedrag buiten beschouwing blijft. Voorts ontbreken AI-modellen voor het verwerven van nieuwe vaardigheden.

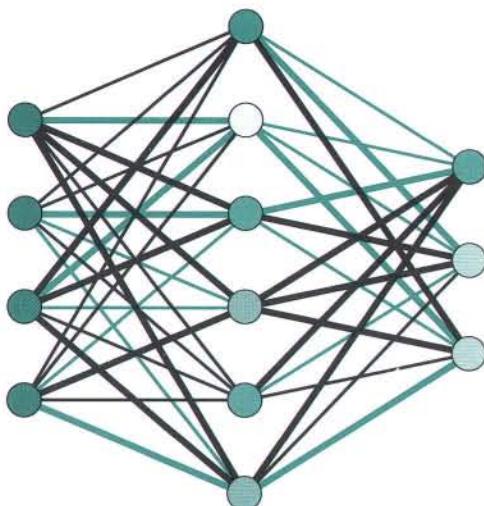
#### Semantiek

Een kritiek van een geheel andere orde richt zich op het ontbreken van betekenis (semantiek) in artificiële systemen. De filosoof John Searle heeft er bij herhaling op gewezen dat een computerprogramma, bestaande uit regels en symbolen, helemaal niets begrijpt. Regels en

symbolen op zichzelf hebben noch verlenen betekenis. Symbolen krijgen pas betekenis door ze te betrekken op zaken in de wereld. Vanwege dit gebrek kan geen enkele computer, aldus Searle, conventioneel, connectionistisch of anderszins, werkelijk denken. Weliswaar kan een computer intelligent gedrag simuleren, maar een computer kan nooit zelf de auteur daarvan zijn, omdat deze niet over de daartoe benodigde semantiek beschikt.

De Britse wiskundige Penrose ontket dat simulatie überhaupt mogelijk zou zijn. Hij berroep zich hierbij op argumenten uit de wiskunde. Computers volgen rekenvoorschriften ofwel *algoritmen* waarmee ze problemen oplossen. Het geval wil echter dat een aantal wiskundige problemen niet met behulp van algoritmen kan worden opgelost, maar dat mensen daarvoor toch oplossingen vinden door als het ware een stapje achteruit te doen en de betekenis van de symbolen te doorschouwen. Anders gezegd, mensen kunnen zich bedienen van een inzicht, dat principieel niet door een computer kan worden nagebootst omdat het niet in een algoritme vervat kan worden. Dat inzicht kan dus ook niet, aldus Penrose, door een computer worden nagebootst.

Ironisch genoeg voert dit laatste argument, hoewel het beoogt radicaler te zijn dan dat van Searle, ons terug naar de kracht van neurale netwerken: het oplossen van problemen door associaties. Wat Penrose ons in feite vertelt is



15

dat wiskundigen sommige, strikt gesproken onoplosbare, problemen oplossen door die problemen te vergelijken met andere, soortgelijke problemen waarvoor ze de oplossing kennen. Wat zou dat reflectie-proces beter kunnen nabootsen dan een neuraal netwerk?

### Toekomst

Of het connectionisme het ultieme model voor het brein zal leveren valt nog te bezien, al doen sommigen helaas alsof daar weinig twijfel over bestaat. De plotselinge toestroom van gelden naar dit nieuwe en veelbelovende onderzoekssterrein heeft een atmosfeer geschapen waarin de verleiding het vaak wint van wetenschappelijke realiteitszin. De waarheid is dat CN nog

maar in de kinderschoenen staat en dat het te vroeg is om enige voorspelling te doen over de uiteindelijke betekenis ervan. Neurale netwerken en leerschema's die goed de biologische werkelijkheid van het brein weerspiegelen moeten nog ontwikkeld worden. Een vraag daarbij is hoe de gangbare ontwerpen van neurale netwerken, die nu op z'n hoogst nog uit enkele tientallen neuronen bestaan, zich gedragen als de eenheden en de verbindingen daartussen dramatisch in aantal vergroot worden. Voorts is het onduidelijk of connectionistische modellen voldoende bij machte zullen zijn om hogere denktaken uit te voeren, zoals het oplossen van puzzels, het maken van vertalingen en het communiceren met anderen.

Een aantal verwachtingen kan echter wel in redelijkheid worden uitgesproken. Het connectionisme zal, voor zover het dat al niet gedaan heeft, zowel modellen genereren voor menselijke denkprocessen die minstens zo belangwekkend zijn als de traditionele artificiële-intelligentiemodellen, als modellen voor neurale schakelingen die minstens zo belangwekkend zijn als de standaardmodellen in de neurowetenschappen. Verder is het waarschijnlijk dat CN een belangrijke (eerste) stap zal zijn in het overbruggen van de kloof tussen brein en geest en daarmee tussen psychologie en de neurowetenschappen. Tenslotte zal CN bijdragen aan een nieuwe, meer flexibele stijl van programmeren en de ontwikkeling van parallele computers.

Voor het overige is een besef van onze onwetendheid gepast. Ons brein is de meest indrukwekkende en mysterieuze machine in het universum en daar komt voorlopig geen verandering in.

### Literatuur

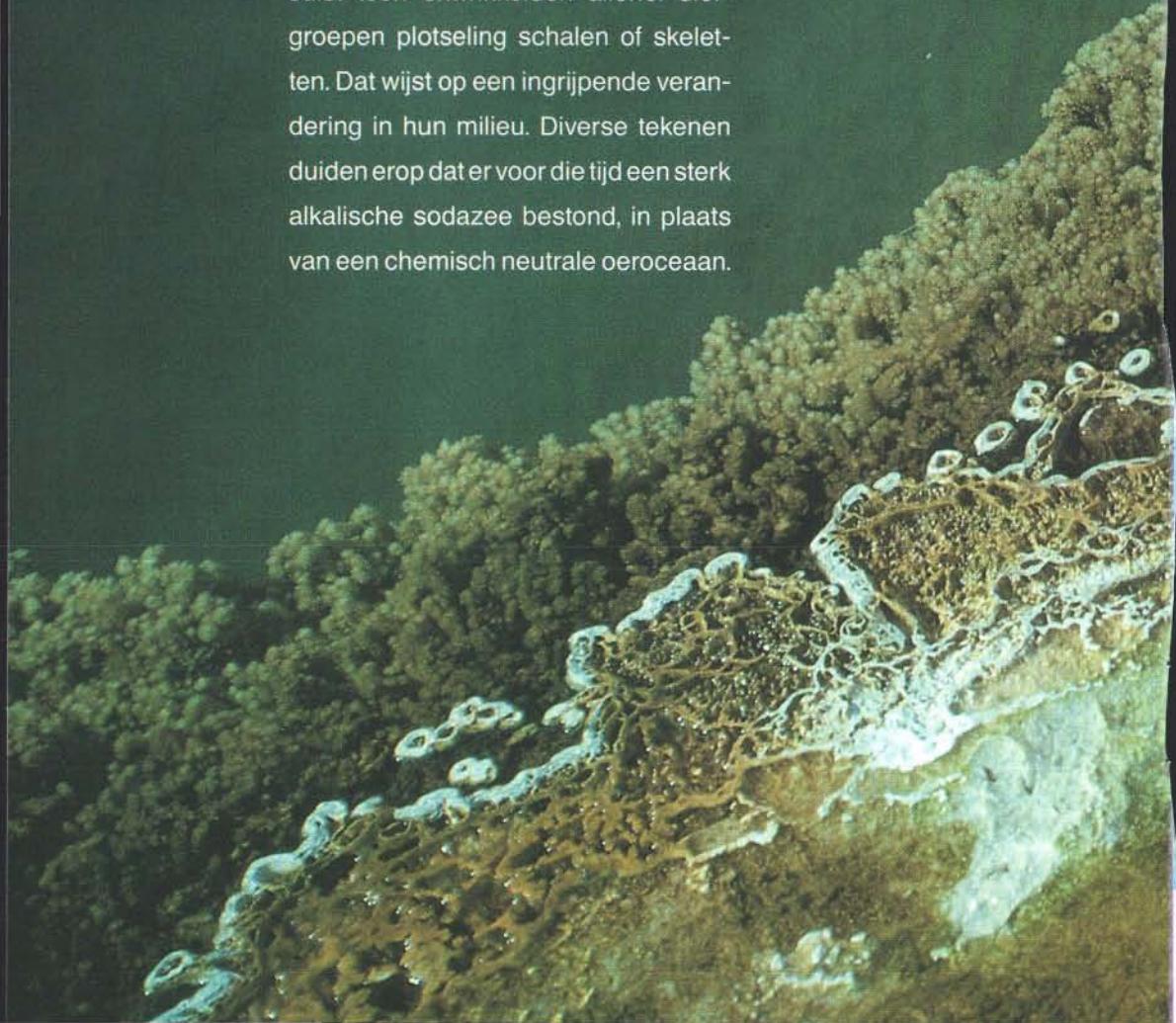
- Allman WF. *Apprentices of Wonder: Inside the neural network revolution*. New York: Bantam Books, 1989. ISBN 0-553-05389-2.
- Caudill M, Butler C. *Naturally Intelligent Systems*. Cambridge: MIT, 1990. ISBN 0-262-03156-6.
- Rumelhart DE, McClelland JL, PDP Research Group. *Parallel Distributed Processing*. Vol. 1: Foundations. Cambridge: MIT, 1986. ISBN 0-262-18120-7.
- McClelland JL, Rumelhart DE, PDP Research Group. *Parallel Distributed Processing*. Vol. 2: Explorations in the Microstructure of Cognition. Vol. 2: Psychological and Biological Models. Cambridge: MIT, 1986. ISBN 0-262-13218-4.

### Bronvermelding illustraties

- Science Photo Library, London: pag. 194-195
- CM Mooney/McGill University: 1
- Ron James: 2
- Science Photo Library/Joël, Amsterdam: 3
- Dierfysiologisch Instituut, Universiteit van Amsterdam: 4
- HBN Uit diligens/Nederlands Instituut voor Hersenonderzoek, Amsterdam: 5
- Piet den Blanken/Hollandse Hoogte, Amsterdam: 8
- Naar Lambert Schomaker/NICI, KU Nijmegen: 9 en 15
- Cray Research Inc., GL Wilcox/Univ. of Minnesota: 12
- Californian Institute of Technology: 13
- Forschungszentrum Jülich GmbH, D: 14

# DE **OEROCEAAN** EEN SODAZEE

Het leven ontstond meer dan 3800 miljoen jaar geleden. Maar niet in het milieu dat de huidige leerboeken ons voorhouden. De keukenzutoceaan zoals wij die nu kennen vormde zich pas zeshonderd miljoen jaar geleden. Juist toen ontwikkelden allerlei diergroepen plotseling schalen of skeletten. Dat wijst op een ingrijpende verandering in hun milieu. Diverse tekenen duiden erop dat er voor die tijd een sterk alkalische sodazee bestond, in plaats van een chemisch neutrale oeroceaan.



## EURO ARTIKEL

Hoe het leven ontstond weten we niet, evenmin als hoe de aarde er eerst miljarden jaren van haar bestaan uitzag. Zeker is wel dat cyanobacteriën de eerste organismen waren die het beeld van de aarde konden beïnvloeden. Waarschijnlijk was de chemische samenstelling van de wereldzeeën heel anders dan nu. Misschien lagen sommige stukken wel op dit geysermeer, waar het milieu sterk afwijkt van de meeste wateren op aarde en algen het beeld bepalen.

**Stephan Kempe**

*Institut für Biogeochemie und Meereschemie  
Universität Hamburg*

Het ontstaan van het leven kent geen getuigen. Er zijn nooit gesteenten gevonden die ons op heldering verschaffen over de eerste 700 miljoen jaar van de aardgeschiedenis. Dat is de periode tussen het samenklonteren (de *accretie*) van onze planeet, zo'n 4,5 miljard jaar geleden, en de oudste ons bekende gesteenten, de Groenlandse Isua-formatie. Deze werd 3,8 miljard jaar geleden afgezet.

Ergens in die eerste tijdsspanne was de aarde zover afgekoeld dat het water uit de atmosfeer condenseerde en alle laagten in de jonge aardkorst vulde met een oeroceaan. Het leven moet vrij snel daarna zijn ontstaan, getuige het Groenlandse Isua-gesteente. De daarin aangetroffen organische stoffen kunnen op grond van hun verhouding van koolstofisotopen, slechts als gevolg van fotosynthetische processen zijn ontstaan.

Dit fotosyntheseproces is de eerste getuigenis van leven op aarde. Zolang er geen gesteenten ouder dan 3,8 miljard jaar worden gevonden, zal men het ontstaan van het leven niet nauwkeuriger kunnen dateren. Niettemin kunnen we interessante hypothesen opstellen over de ingrediënten van de oersoep, waarin de materie tot leven kwam.

De zuurstofproducerende organismen van de Isua-formatie, hoogstwaarschijnlijk blauwgroene algen ofwel cyanobacteriën, waren de chemische samenstelling van de oeroceaan en de toenmalige atmosfeer reeds aan het veranderen. Immers, de allervroegste atmosfeer bestond voornamelijk uit stikstof en edelgassen, met sporen van water, koolstofdioxide en methaan.

De meeste wetenschappers gaan uit van een neutrale tot zure oeroceaan. Ze vermoeden dat in de jonge aardatmosfeer de koolstofdioxideconcentratie veel hoger was dan tegenwoordig. Zonder het daardoor veroorzaakte en heden ten dage zo gevreesde broeikaseffect, zou de aarde naar hun mening een vroegtijdige vriesdood zijn gestorven. Immers, de straling van de toen nog jonge zon was veel minder intens dan die nu is.

Veel aannemelijker echter, is de hypothese dat de oeroceaan alkalisch was, met een pH van tien of hoger (bij neutraal hoort een pH van zeven). De vroegste levensprocessen en het ontstaan van veel gesteenten uit deze episode laten zich daarmee veel beter verklaren dan met de gangbare theorieën.

## Vulkanen

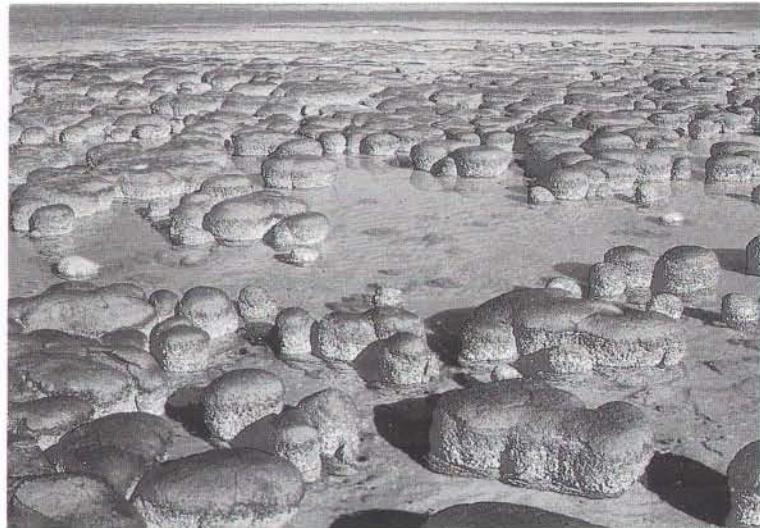
Tegen de veronderstelling dat de oeratmosfeer veel koolstofdioxide bevatte is het volgende in te brengen: In de beginlagen van het bestaan van de aarde spuwden vulkanen overal grote hoeveelheden vers silikaatgesteente uit. Door de verwering van dit gesteente als gevolg van de inwerking van koolzuur ( $H_2CO_3$ ) werden enorme hoeveelheden  $CO_2$  gebonden. De effectiviteit van deze chemische reactie blijkt vandaag de dag nog in vulkaangebieden waar verse, niet geërodeerde silikaten, water en koolstofdioxide ter beschikking staan.

Het klassieke voorbeeld van een dergelijk milieu is het Taupomeer in Nieuw-Zeeland. Het met vulkanisch  $CO_2$  verrijkte water bindt jaarlijks per vierkante kilometer wateroppervlak tien ton koolstof, door verwering van het

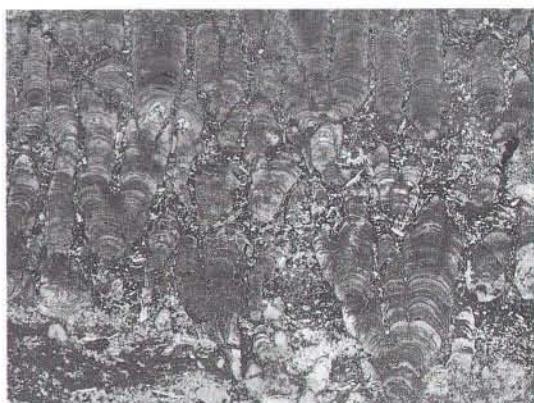
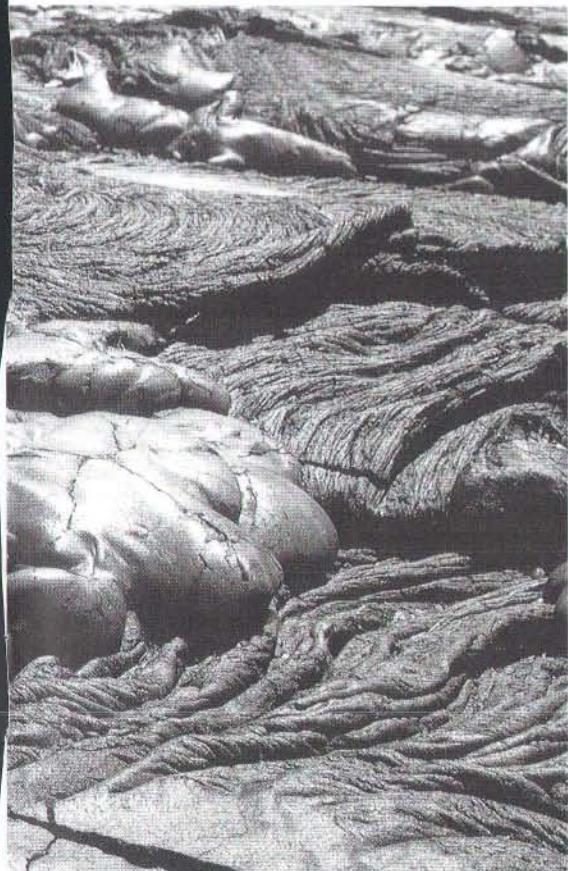


1. Op de jonge aarde was volop vers vulkanisch gesteente voorhanden. Onder invloed van koolzuur in de oeroceaan verweerde het snel. Daarbij ontstond soda en werden grote hoeveelheden  $\text{CO}_2$  gebonden.

2 en 3. Tot de eerste levensvormen behoren de stromatieten, kolonies van cyanobacteriën. Tot 600 miljoen jaar geleden kwamen ze veelvuldig voor op aarde, maar tegenwoordig nog maar op een enkele plaats, zoals hier in Shark Bay, Australië. De doorsnede van fossiele stromatieten (3, ca. 600 miljoen jaar oud) toont duidelijk de gelagde opbouw van de kolonies.



2



3

zure tufgesteente op de bodem van het meer. Silikaatverwering van vergelijkbare omvang vindt men in alle vulkanische gebieden op aarde. Die gebieden hebben bovendien een eigenschap gemeen, die ook voor de toestand van de vroege oceaan belangrijk was. De zoutmeren in vulkanische gebieden bevatten grote hoeveelheden soda (natriumcarbonaat,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) en reageren daardoor sterk alkalisch.

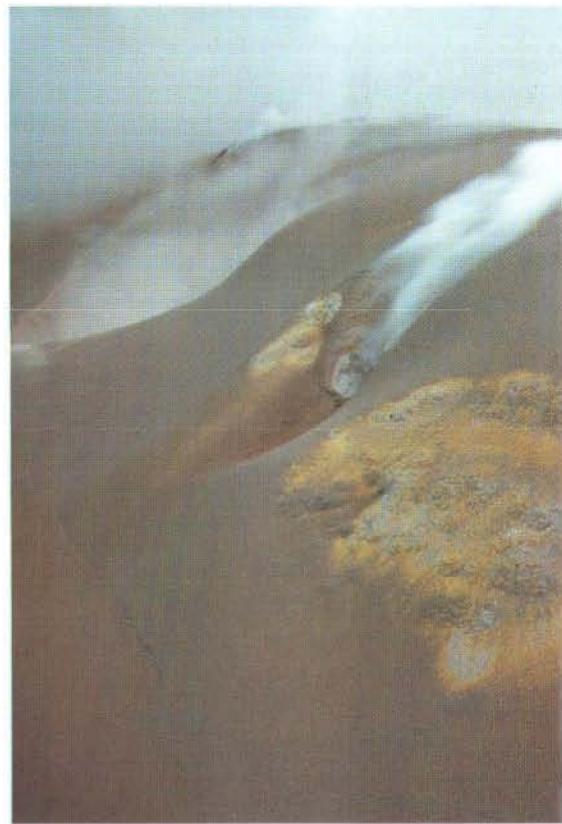
Sodameren ontstaan wanneer de beginoplossingen meer waterstofcarbonaat- ( $\text{HCO}_3^-$ ) dan calcium- en magnesiumionen bevatten; dus wanneer de elektrische ladingen van de kationen natrium en kalium niet volledig door

andere anionen (chloride of sulfaat) worden gecompenseerd. Dampt men zulke oplossingen in, dan zullen de calcium- en magnesiumcarbonaten al vlug hun oplosbaarheidsgrens bereiken en neerslaan. De natrium- en kaliumcarbonaten blijven echter in de oplossing, die steeds sterker geconcentreerd raakt, zodat zij snel alkalisch wordt. Er bestaan alkalische sodameren met een pH-waarde hoger dan 11. De huidige oceaan heeft aan zijn oppervlak een pH-waarde van 8,2.

Omdat de vroege aardkorst uitsluitend uit vulkanisch gesteente bestond, moet ook de vroege oceaan grote hoeveelheden opgelost natriumcarbonaat (soda) hebben bevat en daarmee een sterk alkalische soda-oceaan zijn geweest.

### De eerste cellen

Voor het ontstaan van leven had de soda-oceaan belangrijke voordelen ten opzichte van een zure of neutrale zee. Het oplosbaarheidsproduct van calciumcarbonaat ( $[Ca^{2+}].[CO_3^{2-}]$ ) is constant. Is de concentratie calciumionen groot, dan moet de concentratie carbonaat-ionen klein zijn en omgekeerd. Omdat het oplosbaarheidsproduct constant is, moet vanwege de hoge carbonaatconcentratie de calcium-



5



4

4. Hoe het leven er in de late oeroceaan uitzag is onderwerp van speculatie, zoals in deze reconstructie. Uit fossielen weten we zeker, dat de toenmalige soorten weinig gelijkenis vertoonden met de tegenwoordige.

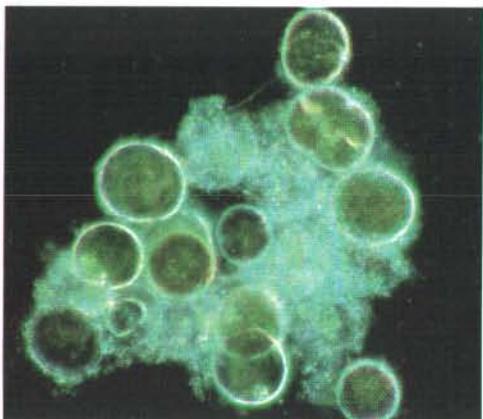
5. Vulkanisme domineerde de geochemie van de jonge aarde. Vulkanen brachten allerlei elementen aan het oppervlak en gassen in de atmosfeer. Deze actieve Nieuw-Zeelandse vulkaan stoot onder andere  $SO_2$ ,  $HCl$  en  $CO_2$  uit.

6. Het sodamilieu van de oeroceaan was uitermate geschikt voor cyanobacteriën. Via hun fotosynthese brachten deze organismen zuurstof in de atmosfeer.



apatiet ( $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ ), kan het fosfaatgehalte hoger zijn naarmate de calciumconcentratie lager is. Fosfor is voor de levende cel onontbeerlijk: haar membranen bevatten fosfolipiden, DNA – de drager van de erfelijke informatie – bevat fosfor en ATP (adenosinetrifosfaat) – de energiemunteenheid van elke cel – komt niet rond zonder fosforatomen als ‘wisselgeld’.

Omdat de eerste cellen geen mogelijkheden hadden om moleculen actief van buiten op te nemen, moeten ze fosfaat via diffusie hebben



6

concentratie van het zeewater zeer gering zijn geweest. In ieder geval lager dan  $0,4 \text{ mg l}^{-1}$ . Dit is een absolute voorwaarde om hoge concentraties van reactieve eiwitten te verkrijgen.

De cellen waaruit de huidige levensvormen bestaan kunnen slechts bij calciumconcentraties lager dan 0,004 milligram per liter hun stofwisselingsprocessen blijven uitvoeren. Stijgt de calciumconcentratie in de celvloeistof boven deze waarde, dan worden eiwitten geïnactiveerd. De cel gaat te gronde.

Daarom is eigenlijk ook de calciumconcentratie van het huidige oceaanwater (40 milligram per liter) dodelijk. Maar calciumpompen in de cellen – ingewikkelde eiwitten die het calcium voortdurend tegen de diffusiegradiënt in uit de cel wegwerken – verhinderen een ‘mort subite’ van alle levende wezens in zee.

De chemische omstandigheden in een soda-zee zijn ook voor de accumulatie van fosfaten gunstig. Door een evenwicht met het mineraal

binnengekregen. Dat is slechts denkbaar indien de calciumconcentratie in hun milieu extreem laag was.

Het lijkt erop dat de soda-oceaan niet alleen voor de reeds bestaande cellen voordeliger was dan een zure zee. Een sodarijk milieu kan een voudiger verklaren hoe het ooit tot de vorming van cellen is gekomen.

### Levensvlam

Wanneer het klopt dat de oeratmosfeer  $\text{CO}_2$ -arm was, dan moet de aarde vroeger ook kouder zijn geweest dan tot dusverre wordt verondersteld. Berekeningen van atmosfeerfysici hebben aangetoond dat ondanks de eertijds zo geringe insraling van de zon en ondanks het gemis van een broekaseffect, de oceaan niet per se tot een grote klomp ijs bevoren is geweest. Geringe hoeveelheden methaan en de absorptie van zonnestraling door het donkere

vulkanische oppervlak, kunnen de temperatuur voldoende hoog hebben gehouden om een algeheel bevriezen van de aarde te voorkomen.

De ondiepe randzeeën zullen niettemin herhaaldelijk zijn dichtgevroren. Maar ook in ijs resteren miljarden druppels vloeibaar water met opgeloste zouten en organische stoffen. Elke insluiting is een klein reactievat waarin een eenvoudige molekülen kunnen condenseren tot steeds ingewikkelder verbindingen.

Om de levensvlam te ontsteken zou één minireactievat met daarin de juiste, voor reproduktie nodige DNA-hoeveelheid, toereikend zijn geweest. De natuur stond hiervoor ongeveer 500 miljoen jaar experimenteertijd ter beschikking.

Mogelijk gebruikten de oercellen voor hun stofwisselingsproces uitsluitend *abiotisch* geproduceerde organische molekülen. Niettemin moet de 'uitvinding' van de fotosynthese kort na het ontstaan van het leven zijn gelukt; anders was de levensvlam uit brandstofgebrek gedooft. Het bewijs voor dat succes levert de Groenlandse Isua-formatie.

De eerste fotosynthetiserende organismen waren waarschijnlijk cyanobacteriën. Deze bezitten, zoals alle bacteriën, geen echte celkern en kunnen, net als planten, via fotosynthese zuurstof produceren. Cyanobacteriën komen

tegenwoordig weliswaar in elk aquatisch milieu voor, maar zijn alleen in sodameren massaal vertegenwoordigd. Dat is een aanwijzing voor een soda-oeroceaan, waarin ze mogelijkerwijs ontstonden.

### Kalkzuilen

Het tijdperk der sodazeeën duurde meer dan 3,5 miljard jaar en eindigde 600 miljoen jaar geleden. In deze tijd werd de hoge carboonaatconcentratie in de oceaan teruggedrongen. Dat gebeurde vermoedelijk vooral daar, waar continentale platen over elkaar heenschoven en delen van de aardkorst weer in de hete aardmantel werden gedrukt.

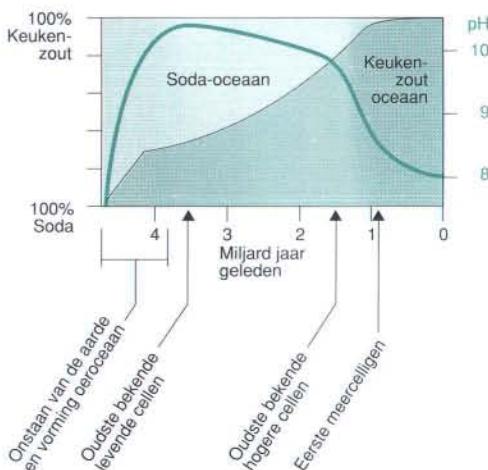
Zulke *subductiezones* verzwelgen behalve de sedimenten van de zeebodem, ook tegenwoordig nog jaarlijks 0,5 tot 0,7 kubieke kilometer zeewater. Vroeger was dat zeker meer. De oceanen bevatten ongeveer 1,25 miljard kubieke kilometer water. Dat betekent dat de 'halfwaardetijd' van een in de oceaan opgeloste stof circa één miljard jaar bedraagt.

Het natrium uit de oeroceaan werd in het natruimveldspaat van de groeiende continenten vastgelegd. De koolstof daarentegen werd aanvankelijk door vulkanen weer uitgescheiden, maar naderhand door continentale carboonaat-

## Chronologie

INTERMEZZO

- De allereerste atmosfeer bevatte de niet-reactieve gassen stikstof en edelgassen.
- Vulkanisme brengt grote hoeveelheden waterdamp en koolstofdioxide in de atmosfeer en veel silikaten aan het oppervlak.
- Atmosferisch CO<sub>2</sub> reageert snel via H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> met verse, vulkanische silikaten en produceert aldus het goed oplosbare natriumcarboonaat (soda).
- Daardoor is er een hoge natriumcarboonaatconcentratie in de oceaan.
- Calciumcarboonaat slaat neer in sedimenten.
- Calciumcarboonaat verdwijnt bij subductiezones en — opgelost natriumcarboonaat verdwijnt daar met het oceaanwater.
- Daardoor verminderen de natrium- en carboonaatconcentraties.
- De pH zakt en
- de calciumconcentratie in de oceaan stijgt.



gesteenten en organische sedimenten aan de kringloop ontrokken.

Omdat het oplosbaarheidsproduct van de concentraties calcium en carbonaat constant is, leidde het dalende carbonaatgehalte tot een geleidelijke toename van calcium, dat onophoudelijk uit de midden-oceanische ruggen in zee terechtkwam. Deze ontwikkeling zou de doodsteek voor de stofwisseling van de toenmalige cellen betekenen, indien ze er niet in zouden slagen zich aan te passen. De evolutie van een calciumpomp, de vorming van grotere cellen, een celkern en andere ontwikkelingen werden mogelijkerwijs door de verhoogde calciumconcentratie in gang gezet.

Toen de calciumconcentratie twee miljard jaar geleden tot een waarde van enkele milligram per liter was gestegen, begon de kalk zich aan de buitenwand van de kolonies cyanobacteriën af te zetten. Dit leidde in de ondiepe zeeën van het late Precambrium wijdverbreid tot de vorming van stromatolieten; de enige macrofossielen uit het gehele Precambrium. De soms metershoge kalkzuilen en kalkriffen zijn opgebouwd uit duizenden fijne laagjes calciumcarbonaat, die door steeds nieuwe matten cyanobacteriën werden afgescheiden.

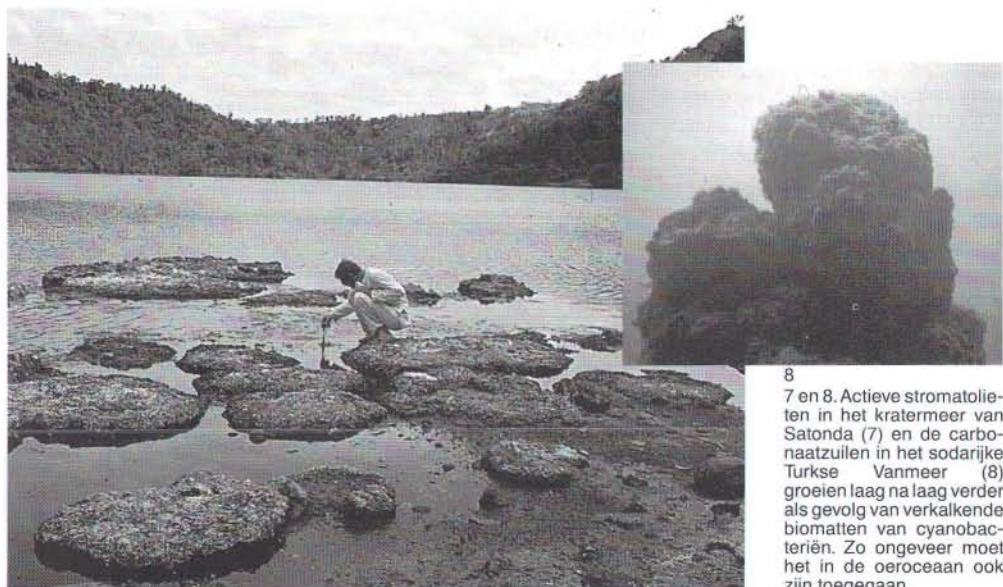
Tot voor kort waren in de huidige oceaan geen stromatolieten bekend die zelfstandig

kalk afscheiden. Pas in 1984 stuitte ons onderzoeksteam op een kolonie in het mariene milieu van een kratermeer dat met zeewater was gevuld. Dit meer, op het Indonesische eiland Satonda, werd de afgelopen 4000 jaar almaar alkalischer. Dat kan men uit afzettingen op de bodem afleiden. Thans is de carbonaatconcentratie van het meer zeventig procent hoger dan die van het zeewater. De pH-waarde steeg van 8,2 naar 8,45.

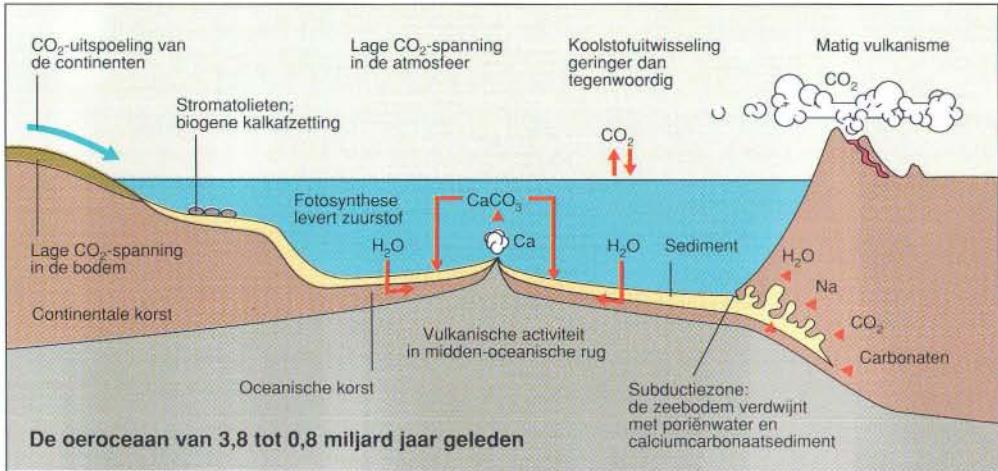
Deze toename was kennelijk voldoende om de fauna van het tropisch rif nagenoeg volledig te elimineren. Slechts soorten die flexibel genoeg waren om zich aan te passen, overleefden de geleidelijke vergiftiging. Het alkalische milieu van het Precambrium kwam weer terug. De biomatten van bolvormige cyanobacteriën die aan de oevers van het meer groeiden, begonnen te verkalken en vormden in de loop der eeuwen metersdikke riffen.

Al net zo spectaculair was vorige zomer onze ontdekking in het Turkse Vanmeer in Oost-Anatolië, het grootste alkalische meer ter wereld. We troffen er veertig meter hoge carboonaatzuilen aan.

Een eerste analyse wijst erop dat de carboonaatzuilen zich op die plaatsen vormden, waar calciumhoudend grondwater uit de bodem van het meer opstijgt. Waar het grondwater zich



7 en 8. Actieve stromatolieten in het kratermeer van Satonda (7) en de carboonaatzuilen in het sodarijke Turkse Vanmeer (8) groeien laag na laag verder als gevolg van verkalkende biomatten van cyanobacteriën. Zo ongeveer moet het in de oeroceaan ook zijn toegegaan.

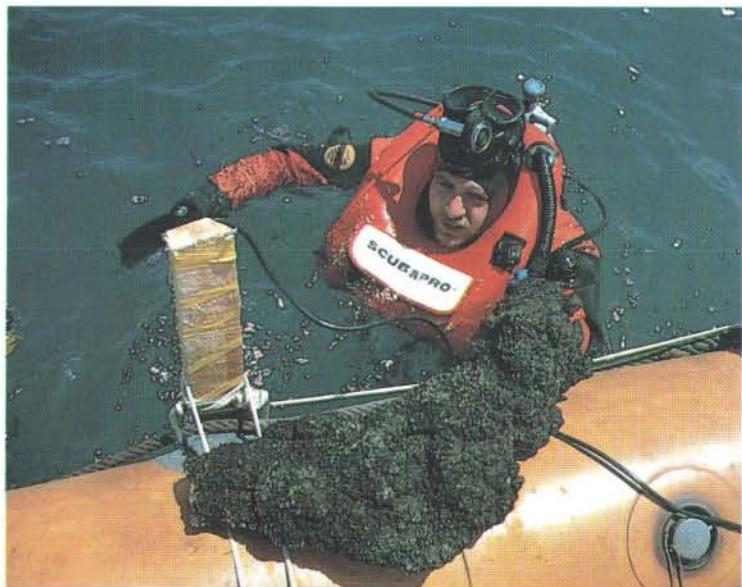


9

vermengt met het hoogalkalische en dus calciumarme meerwater, slaat calciumcarbonaat neer. Zo zijn in de loop der tijden enorme zuilen gevormd, waarop zich cyanobacteriën vestigden. Terwijl ze verkalkten, verstevigden ze de zuilen met dikke, omhullende korsten van aragoniet. Een afdaling naar deze zuilen op de bodem van het meer lijkt een reis door de tijd naar het Precambrium.

### Schalen en skeletten

Volgens het soda-oceaanmodel was 600 miljoen jaar geleden het carbonaatgehalte van het zeewater zover gedaald, dat het chemische carboonaatevenwicht zich dicht bij een omslagpunt bevond. De verdere afname van het carbonaatgehalte had tot gevolg dat carbonaat van de CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>-vorm overging in de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-vorm.



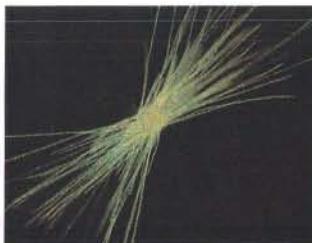
10

214

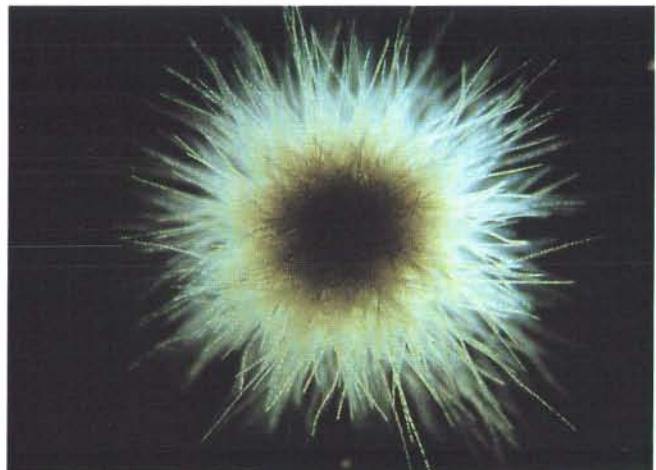
9. De oeroceaen moet rijk zijn geweest aan natriumcarbonaat en dus sterk alkalisch (pH 10,5 of hoger). Pas toen in de loop van miljarden jaren steeds meer natrium in de continenten terechtkwam, veranderde dat. De dalende carbonaatconcentratie veroorzaakte een afname van de pH, tot de huidige waarde van 8,2, en liet een stijging van de calciumconcentratie toe. De kalk zette zich af in kolonies van cyanobacteriën, waardoor stromatoliën ontstonden. De tegenwoordige oceaan, die door keukenzout wordt gedomineerd, is nog slechts zwak alkalisch.

10. Een duiker brengt een stuk van een carbonaatzuil boven water tijdens de tweede internationale Vanmeer-expeditie in juni 1989.

11 en 12. De stijgende calciumconcentratie dreigde 600 miljoen jaar geleden de oceaan te vergiftigen, zodat organismen gedwongen werden maatregelen te nemen. Veel primitieve organismen reageerden door kolonies te vormen (afb.), andere zochten hun toevlucht tot kalkuitscheiding, waarbij schalen en skeletten ontstonden.



11



12

Daardoor nam de pH snel af. Tegelijkertijd liet het calciumcarbonaat-oplosbaarheidsproduct een snelle toename van de calciumconcentratie toe.

Het leven beantwoordde de bedreiging van de stijgende calciumconcentratie met de vorming van meercellige levensvormen. Men heeft in experimenten aangetoond dat bij sommige sponzen, die bestaan uit een kolonie van talloze eencelligen, de onderlinge samenhang verloren gaat, wanneer de calciumconcentratie een bepaalde ondergrens bereikt. Verhoogt men de calciumconcentratie dan verenigen de cellen zich weer. Ook de groene alg *Coelastrum* reageert op een verhoging van de calciumconcentratie door middel van kolonievorming.

Een tweede reactie van het leven op de dreigende calciumvergiftiging was het actief opslaan van kalk in het lichaam en in de cellen. Deze bio-mineralisatie trad bij aanvang van het Cambrium vrijwel gelijktijdig — in minder dan tien miljoen jaar — bij meerdere dierstammen op. Deze parallelle ontwikkeling wijst erop dat de vorming van schalen en skeletten het antwoord was op een externe factor. Het sodaoceaanmodel biedt hiervoor een aannemelijke verklaring.

Al 600 miljoen jaar lang bestaat er een keuzentoceaan met hoge calcium- en lage carbonaatconcentraties. De ideeën van de paleontologen werden lange tijd misvormd door de veronderstelling dat het altijd zo is geweest. Het ontstaan van het leven en de enorme ontspeling

ing die het sinds 600 miljoen jaar geleden doormaakte, bracht ons er toe om onze mening over de geochemie van de oceaan in het bijna zevenmaal zo lange Precambrium te herzien.

Dit Euro-artikel verscheen eerder in het septembernummer 1990 van *Bild der Wissenschaft*. Het werd voor ons vertaald door drs Jac Niessen uit Nijmegen.

#### Bronvermelding illustraties

- Oxford Scientific Films, Oxford, UK: pag. 206-207, 1, 5, 6, 11 en 12
- SM Stanley: 2 (uit: Stanley SM. Uitsterven - rampen markeren elk nieuw begin. Maastricht: Natuur & Techniek, Wetenschappelijke Bibliotheek, 1989)
- SM Awramik/University of California, LA: 3 (uit: Uitsterven)
- National Museum of Natural History: 4 (uit: Uitsterven)
- Andreas Lipp, Hamburg: 8
- De overige afbeeldingen zijn afkomstig van de auteur.

# ANALYSE & KATALYSE

INTEGRATIE VAN WETENSCHAP EN TECHNOLOGIE IN DE SAMENLEVING

Onder redactie van ir. S. Rozendaal.

SIMON ROZENDAAL

## DE OPKOMST VAN DE

## CHAOS

Chaos is in. Was vroeger het grootste verwijt dat je iemand kon maken dat hij een chaoot was, tegenwoordig krijgen managers les in chaotisch denken. Chaos is in enkele jaren tijd veranderd van een synoniem voor slordige, eigenlijk inferiore intelligentie tot synoniem voor superieure, want creatieve intelligentie.

In de boekenwinkels liggen diverse boeken over chaos. Vooral de bestseller van James Gleick, wetenschapsjournalist van de *New York Times*, heeft het begrip chaos onder de aandacht van miljoenen mensen in de hele wereld gebracht. Van dat boek zijn in de Verenigde Staten zelfs meer exemplaren verkocht dan van Hofstadters *Gödel, Escher, Bach* — voorheen de wetenschappelijke tophit. Eerder al had de Belgische Nobelprijs-winnaar Ilya Prigogine een boek erover geschreven, dat niet datzelfde miljoenenpubliek bereikt als Gleick, maar binnen de wetenschappelijke gemeenschap veel invloed had. En de diverse boeken over fractalen (met name de bestsellers van Benoit Mandelbrot), gaan zijdelen ook over chaos. Ook Nederlandstalige boeken over chaos zijn inmiddels verschenen — met name het door prof dr Henk Tennekes geredigeerde *De*

*vlinder van Lorenz* waarin diverse wetenschapsmensen vanuit hun discipline schrijven over chaos.

Hoe komt dit? Vanwaar die opkomst van de chaos? Het simpele antwoord is dat de natuur zich veel grilliger gedraagt dan onze natuurwetten suggereren. Op de middelbare school leer je bijvoorbeeld alle algebraïsche formules van de mechanica waarmee bewegingen kunnen worden berekend. Een goede leraar vertelde er dan soms bij dat die formules in de werkelijkheid tekort schoten, want in het echt was er dat curieuze fenomeen 'wrijving'. Ik herinner mij dat als enigszins hinderlijk. Had je van die mooie formules, waarmee je kon berekenen waar een voorwerp op tijdstip t-nul was en waar op tijdstip t-nul-plus-één, dan blijkt de werkelijkheid zich nondeju niet aan jouw formules te willen houden.

En zo, bleek later op de universiteit, was het keer op keer. De natuurwetenschap bestaat uit een mathematisch kloppend en esthetisch bouwwerk dat echter één bezwaar heeft: het is niet zo heel erg geschikt om de werkelijkheid te beschrijven. Zo komt er overal in de natuur turbulentie voor, grilige in zichzelf gekeerde kronkelingen waar de exact

ingestelde wetenschapsmensen grote moeite mee hebben. In de loop van de geschiedenis en vooral in de afgelopen decennia hebben onderzoekers toch voorzichtig greep op chaos gekregen. Dat is er ook de reden van dat nogal wat wetenschapsmensen het over 'de derde wetenschappelijke revolutie' hebben. Na de eerste twee wetenschappelijke revoluties — de relativiteitstheorie en de quantummechanica — zou nu het tijdsperk van de chaostheorie zijn aangebroken.

### **Waterrad**

De chaostheorie doet een poging om de stabiliteit die in wanorde schuilt, boven tafel te krijgen. Steeds meer wetenschapsmensen ontdekten in hun ogenschijnlijk geordende discipline chaos, waren daar eerst onthutsd door maar ontdekken nu weer orde in die chaos. Chaotische systemen blijken immers mathematisch wel degelijk verklaarbaar. Ze hebben alleen een vervelende eigenschap: ze zijn uiterst afhankelijk van beginvoorwaarden.

Een voorbeeld hiervan is een simpel waterrad met emmertjes waar aan de bovenkant water in stroomt. In een emmer die bovenaan het water-

rad zit, stroomt water van het riviertje. De emmer wordt zwaar en het rad gaat langzaam draaien. De emmer onderop kantelt, verliest zijn water en stroomt boven weer vol. Een heel simpel systeem dat zich ogenaanschijnlijk makkelijk in formules laat vatten. Het probleem ontstaat echter als de waterstroom toe gaat nemen. Dan gaat in principe het rad sneller draaien. Daardoor heeft een emmer die boven is weinig tijd om vol te lo-

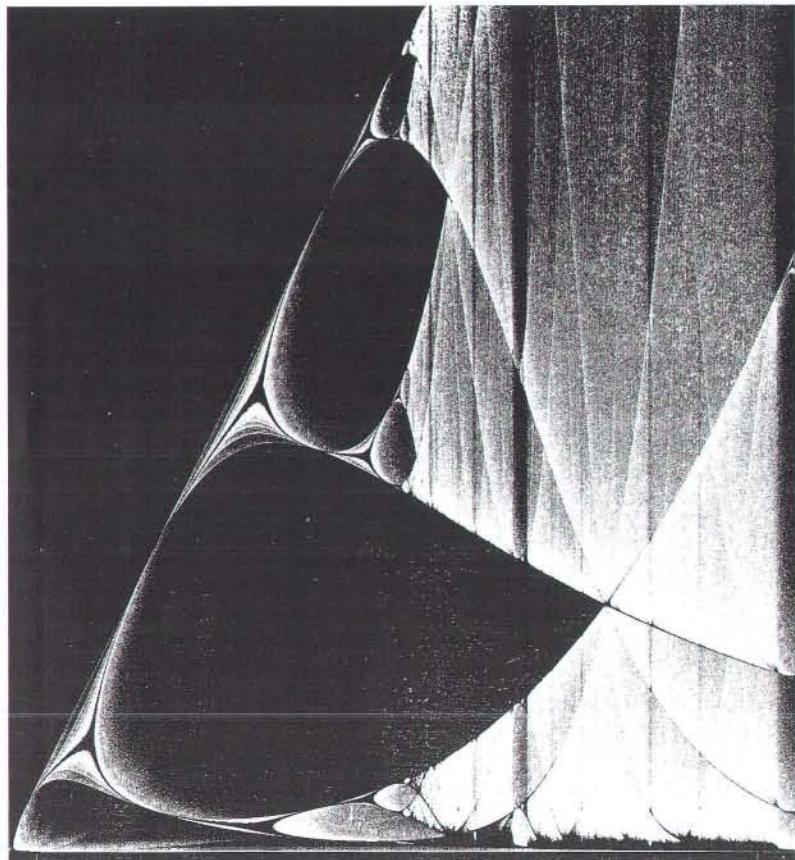
pen en een emmer die beneden is weinig tijd om zich te legen.

De consequentie hiervan is dat ondanks de hogere stroomsnelheid van het water de draaisnelheid van het rad wordt vertraagd: lichtere emmers gaan omlaag en zwaardere emmers omhoog. Zelfs kan de draairichting op een gegeven moment omkeren. *Voilà* de chaos. Afhankelijk van de stroomsnelheid van het water kan ogenaanschijnlijk on-

voorspelbaar en chaotisch gedrag optreden. Er kunnen curieuze patronen in de onregelmatigheid ontstaan. Tweeëntwintig keer achter elkaar een draaiing naar links en dan drie keer achter elkaar een omdraaiing naar rechts.

De werkelijkheid zit vol met dergelijke ogenaanschijnlijk onlogische wetmatigheden in de chaos. De zonnevlekken die eens in de elf jaar optreden, depressies die als ze vanuit zee het land naderen meestal een bepaald gedrag vertonen, de schommeling van katoenprijzen in deze eeuw, de stand van de Nijl gedurende vele duizenden jaren, de regelmaat in het optreden van ijstijden op aarde, het El-Niño-effect

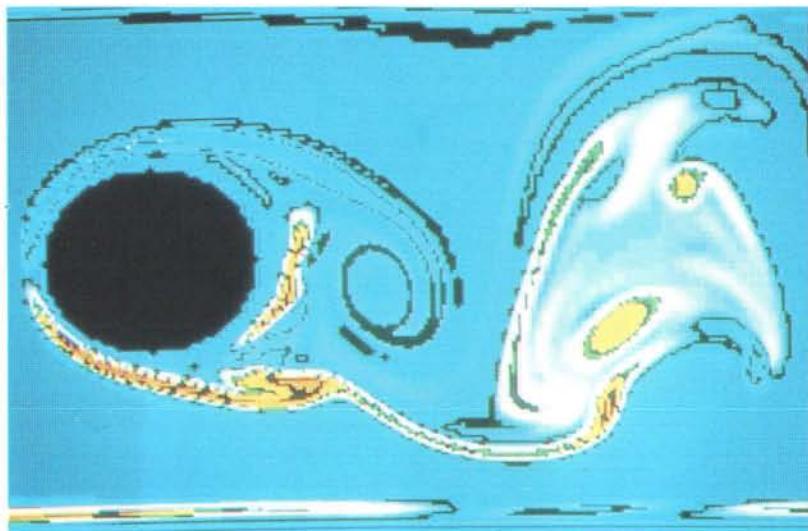
**Misschien komt het inderdaad door het broeikaseffect, maar misschien is het gewoon chaos en krijgen we in 1990 en 2000 weer de Elfstedengekte**



Een bifurcatiediagram geeft een chaotisch proces weer dat telkens even stabiel wordt

Bij het mengen van twee stoffen wordt de verdeling van de moleculen in het vat steeds chaotischer  
(foto: IBM, Amsterdam)

De afwijking van de gemiddelde oppervlaktemperatuur (roze) van het zeewater in een normaal en in een El-Niño-jaar geeft aan dat de oceaan niet stabiel is  
(foto: NOAA, Washington DC)



waarbij eens in de zoveel jaren andere circulaties in de oceanen ontstaan die een grote invloed hebben op het klimaat. In de wiskunde wordt dit veelal niet-lineair of dynamisch gedrag genoemd.

Als je goed kijkt, zie je overal grillige patronen met ogen schijnlijke orde. Sinds 1963 was er geen Elfstedentocht in Nederland verreden en overal werd gemopperd over de watervervuiling waardoor het water niet meer zou bevriezen (we hebben het over het tijdperk van voor de broeikascommissie) en dan opeens wint Evert van Benthem twee jaar achtereenvolgens, in 1985 en 1986, de gerenommeerde schaatstocht in Friesland. Misschien komt het onderdaad door het broeikaseffect maar misschien ook is het gewoon chaos en krijgen we in 1999 en 2000 weer twee keer achter elkaar de Elfstedengekte.

#### Traliewerk

Voor het ontstaan van deze 'derde wetenschappelijke revolutie' moeten we al redelijk

ver in de geschiedenis terug. De Franse wiskundige Henri Poincaré formuleert in de vorige eeuw als eerste enkele bezwaren tegen het ogen schijnlijk complete wereldbeeld dat vooral door Newtons *Principia* is vastgelegd. Voor die tijd beschouwden de meeste wetenschapsmensen de theorie als af.

Laplace zei bijvoorbeeld: "Een intelligente geest die op elk gegeven ogenblik al de krachten zou kennen die de natuur doen leven en de onderlinge posities van de dingen waaruit deze bestaat, als deze intelligente geest groot genoeg zou zijn om deze gegevens aan analyse te onderwerpen, dan zou deze de beweging van de grootste lichamen en van het lichtste atoom in het heelal in een enkele formule kunnen samenvatten: voor zo een intelligentie zou niets onzeker zijn en zowel de toekomst als het verleden zou hem voor ogen staan."

Maar ook toen al waren er problemen. Het gedrag van gassen bleek bijvoorbeeld niet zo simpel te zijn en om het te

beschrijven had men de wetten van de kansrekening nodig. Een gas (de term is in de zeventiende eeuw bedacht door de Vlaming Van Helmont en is een verbastering van het woord chaos) is een verzameling van enorm veel, kriskras heen en weer bewegende moleculen. En ook als men naar boven keek, zat niet alles snor: met de wetten van de mechanica konden de bewegingen van twee hemellichamen wel, maar die van drie al niet worden opgelost.

Poincaré is aan het eind van de vorige eeuw de eerste die aantoon dat zich in de algebraïsche vergelijkingen voor dit zogenoemde drielichaamprobleem onregelmatig en chaotisch gedrag voordoet. In dat verband heeft hij het over gecompliceerde wiskundige figuren, die doen denken aan fractalen (verzamelingen met een gebroken dimensie). "Men zal getroffen zijn door de ingewikkeldheid van deze figuur, die ik zelfs niet probeer te tekenen." Poincaré had ook niet de beschikking over een computer om, zoals nu ge-

woon is, tekeningen te maken van "een soort traliewerk, door elkaar gevlochten weefsel, een stelsel van mazen dat oneindig dicht in elkaar gegroeid is".

Tussen Poincaré en 1960 gebeurde er niet heel veel met de chaostheorie. De wiskundige basis is uiterst gecompliceerd en de computers waarmee de chaos enigszins in beeld kan worden gebracht, bestonden nog niet. Wel borduurden diverse mensen voort op het werk van Poincaré. In een ver-

want gebied, de stromingsleer, was door Osborne Reynolds ongeveer in dezelfde tijd als Poincaré aandacht besteed aan het chaotisch gedrag in snel stromende vloeistoffen: turbulentie. In het algemeen wordt turbulentie in één adem met de chaostheorie genoemd. Daar zit ook iets in. Ook turbulente stromingen zijn extreem gevoelig voor kleine oorzaken: de luchtwiderstand van een auto wordt aanzienlijk groter door richeltjes en uitsteeksels, maar de

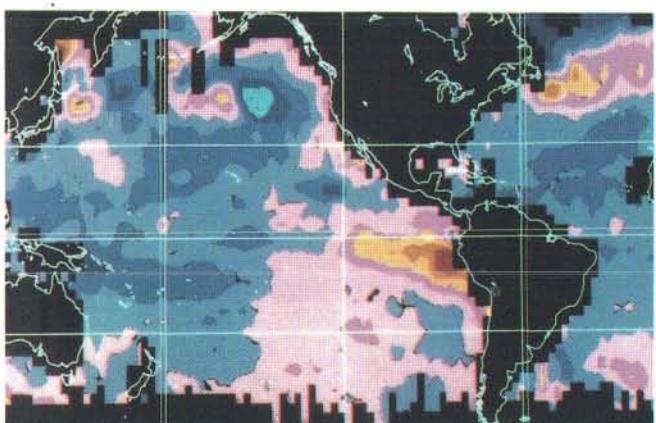
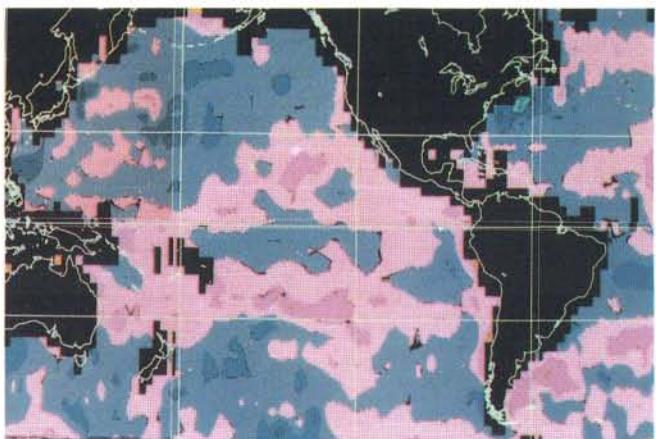
putjes in een golfbal halveren de luchtwiderstand daarvan met vijftig procent.

#### **Een vlinder in Brazilië**

In de jaren zestig maakt de chaostheorie een grote sprong voorwaarts. Een belangrijke rol hierin speelt de Amerikaanse meteoroloog Edward Lorenz. Hij ontwikkelt op het Massachusetts Institute of Technology een computermodel om het weer op het noordelijk halfrond te voorstellen. Hij werkt met een eenvoudig stelsel van vergelijkingen voor de druk, de temperatuur en de windsnelheid. Als hij een minuscuule verandering (ver achter de komma) aanbrengt in de beginvoorwaarden, gaan de grafieken er opeens heel anders uitzien. Rond 1970 komen vervolgens de Belgische fysicus David Ruelle en de Nederlandse wiskundige Floris Takens met een mogelijke verklaring voor turbulentie. Daarbij hebben ze het over een zogenoemde *strange attractor*: een onzichtbare vreemde aantrekker die in de grafieken van niet-lineaire, dynamische (nu zeggen we chaotische) systemen lijkt te zitten.

Ook in de warmteleer komt een invalshoek op het fenomeen chaos. In de thermodynamica speelt het begrip entropie een belangrijke rol en entropie is een maat voor chaos. Uit die warmteleer is (de tweede hoofdwet van de thermodynamica) gebleken dat er in de natuur een streven naar zo maximaal mogelijke chaos is. De Belgische onderzoeker Prigogine, die in 1977 de Nobelprijs ontving, heeft uit de warmteleer diverse bijna filosofische consequenties voor het belang van chaos getrokken. Hij wees erop dat uit chaos opmerkelijke zelfordening kan ontstaan.

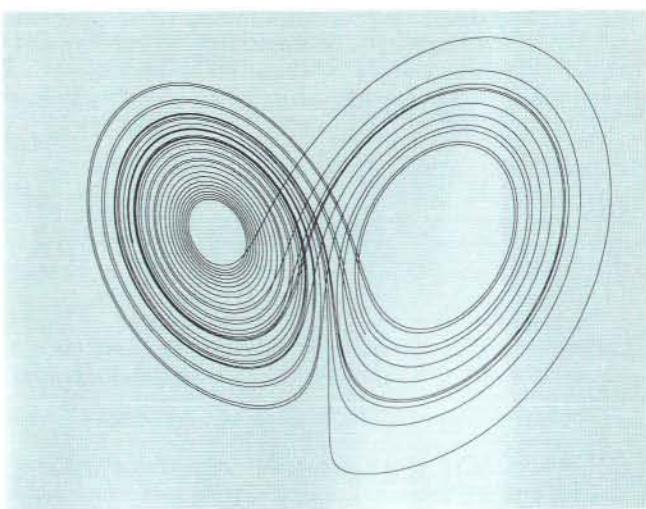
**De term gas is in de zeventiende eeuw bedacht en is een verbastering van het woord chaos**



Ook Lorenz stond stil bij de consequenties van zijn berekeningen. Hij vraagt zich af of het weer op aarde eigenlijk wel voorspelbaar is. Immers, daar zitten vaak al voor de komma onnauwkeurigheden. Hij schrijft een artikel met de titel *Kan het fladderen van de vleugels van een vlinder in Brazilië een orkaan doen losbarsten in Texas?* Daarmee geeft hij heel treffend een essentie van chaotische systemen aan: kleine oorzaken, grote gevolgen.

In 1975 komt de Amerikaan James Yorke vervolgens met de term 'chaos' als wetenschappelijke aanduiding voor dat complex van zaken zoals niet-lineaire wiskunde, dynamische wiskunde en turbulente. Voor alle duidelijkheid: die wetenschappelijke term chaos is eigenlijk iets heel anders dan de term chaos zoals die in de volksmond wordt gehanteerd. Terwijl de meeste mensen met chaos het tegendeel van orde bedoelen, hebben wetenschapsmensen tegenwoordig een hogere, ingewikkelder orde op het oog als ze het woord chaos gebruiken. Dat chaotische gedrag treffen we niet alleen aan in de wiskunde en de natuurkunde, maar ook op tal van andere terreinen, bijvoorbeeld in de biologie en dan met name in het gedrag van populaties. Inmiddels kan men ook medische verschijnselen zoals de onregelmatigheid in het hartritme als een 'gewoon' chaotisch gedrag zien, dat voortvloeit uit de complexe bouw van het hart. Ook de hersenactiviteit kan gezien worden als het gevolg van een 'chaotische vreemde aantrekker'.

De ruis die in veel EEG's en ECG's optreedt, zou in werkelijkheid het chaotisch gedrag van de hersenen en het hart zelf zijn. Volgens deze redenering is veel chaos in het li-



Deze vreemde aantrekker, een zogenaamde Lorenz-attractor, staat model voor complexe luchtstromingen (afb.: H. Lauwerier, Amsterdam)

chaam juist een teken van gezondheid. Chaos zou het lichaam flexibeler maken en in staat brengen ingewikkelde verschijnselen te vertonen. Ook de economie kan als een chaotisch systeem worden beschouwd. Er blijken ook in de economie modellen te circuleren (met name het zogenoemde Kaldor-model) waar kleine verschillen in de uitgangswaarden na verloop van tijd enorme verschillen hebben. Veel praktische waarde hebben die evenwel niet. Slechts het verloop van de aandeelkoersen laat zich enigszins met chaosmodellen benaderen.

#### **Minder paniekerig**

Chaos kan dus een nuttig begrip zijn voor de gedachtenbepaling. Wat voor betekenis heeft het voor de algemene cultuur, het denken buiten de academische kringen? In dat verband is een citaat van Tennekes uit *De vlinder van Lorenz* wellicht interessant: "Alle chaotische systemen worden gekenmerkt door grote gevoe-

ligheid voor beginvoorwaarden. Dit leidt tot divergent, onstabiel, onvoorspelbaar gedrag, waardoor berekeningen op den duur altijd ontsporen (...) De chaostheorie maakt duidelijk dat dit risico niet altijd negatief beleefd hoeft te worden. Een systeem onspoort namelijk lang niet altijd catastrofaal wanneer we toelaten dat kleine oorzaken grote gevolgen kunnen hebben. Het komt meestal gewoon in andere soorten gedrag terecht. De chaostheorie kan van steun zijn bij het zoeken naar de mogelijk vrij eenvoudige dynamica die zich achter ingewikkeld gedrag verborgen houdt, maar ze maakt ons ook minder paniekerig over systemen die zich slecht laten regelen."

# PROFESSOR IN DE WEETNIEKTUNDE

Henk Tennekes neemt afscheid van de exactheid

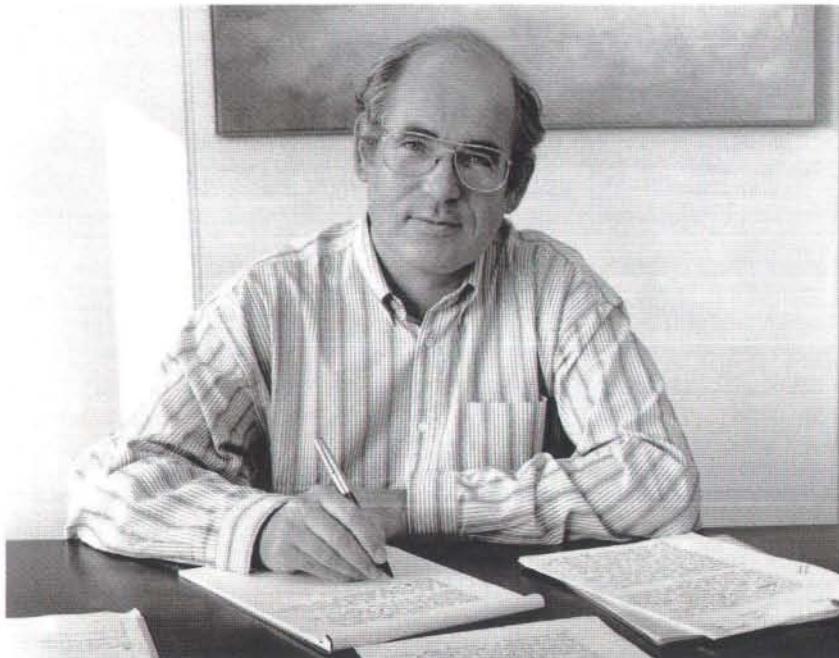
Henk Tennekes noemt zichzelf geekscherend 'professor in de weetnietkunde'. Officieel is prof dr ir Tennekes overigens directeur strategische beleidsontwikkeling ("zeg maar huisfilosoof") bij het KNMI in De Bilt en hoogleraar meteorologie aan de Vrije Universiteit in Amsterdam. Daarnaast begint Tennekes zich te ontwikkelen tot een opmerkelijk auteur. Hij heeft de afgelopen jaren diverse boeken op zijn naam, als redacteur dan wel auteur: *De vlinder van Lorenz*, *Aanhoudend warm* en *Dan leef ik liever in onzeker-*

*heid*. Op stapel staat *De wetten van de vliegkunst* waarin Tennekes zich onder andere afvraagt hoe je een leeuwerik moet ontwerpen.

"Dat wordt een lekker Delfts boek." Delfts betekent bij deze in sommige opzichten on-Delftse wetenschapper nuchter, feitelijk, met beide voeten aan de grond. "In dat boek stel ik me weer typisch Delftse, nuchtere vragen. Stel dat je als vliegtuigbouwer een leeuwerikje zou moeten ontwerpen dat de Sahara kan oversteken zonder bij te tanken, hoe zou dat er uit zien? Nou, een van

de eerste conclusies zou zijn dat suikerverbranding onvoordelig zou zijn. Dat is handig voor snelle prestaties maar als je daarmee de Sahara wilt oversteken dan moet je teveel brandstof meeslepen."

*Bij de marathon schakel je zo omstreeks de dertig kilometer over van suikerverbranding naar vetverbranding. Dat heet dan onder lange-afstandlopers... "De man met de hamer, ja. Dat heeft een leeuwerikje ook. Alleen schakelt een leeuwerikje al na een paar seconden over op vetverbranding.*



Henk Tennekes  
(foto: KNMI,  
De Bilt)

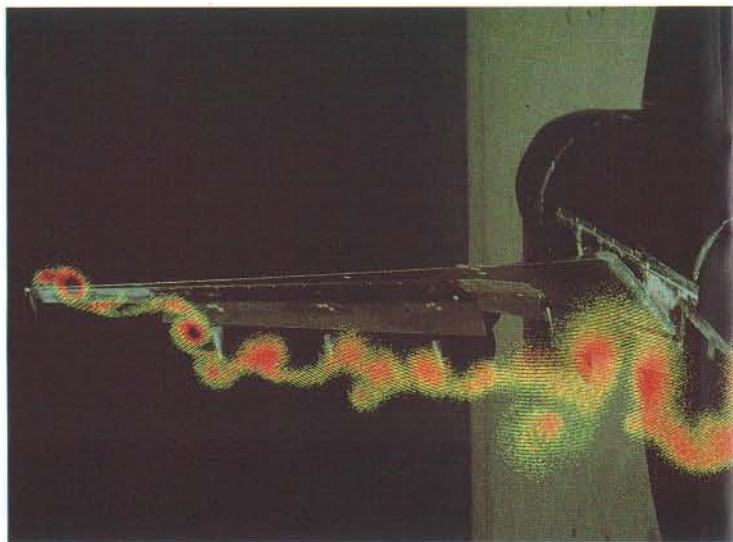
De suikerverbranding hebben ze alleen nodig om snel weg te kunnen vliegen. Over dat soort dingen wil ik het in dat boek hebben. Heerlijk om weer naar mijn oude vak, de vliegtuigbouwkunde, terug te gaan en op een nuchtere wijze uit te leggen wat daar speelt."

*Waarom vindt u die Delftse benadering leuk? U hebt een filosofische inslag en dat moet toch haaks hebben gestaan op de Delftse mentaliteit van niet zeuren maar poetsen?*

"Achteraf heb ik twee dingen geleerd in Delft. In de eerste plaats dat het de moeite waard is om je een stoot feitelijke kennis eigen te maken. Formules en feiten geven houvast. Vervolgens dat je niet zweverig en moeilijk hoeft te doen, dat je nuchtere consequenties nuchter onder ogen kunt zien."

"Ik herinner me nog mijn eerste college vliegtuigbouwkunde. 'Mijne heren, een veilig vliegtuig bestaat niet. Als u zich daar benauwd bij voelt dan is daar het gat van de deur.' Dat heeft diepe indruk op mij gemaakt. Dat je met dat soort zaken zo nuchter kon omgaan. Een veilig vliegtuig is een vliegtuig dat aan de grond staat. Met de veiligheidsmarges van een vliegtuig moet je nuchter omgaan. Je hebt een optimum aan veiligheid nodig. Teveel veiligheidsmarges dan wordt je vliegtuig te zwaar dus dan heb je er niets aan."

"Ik heb wel eens discussies met collega's die uit Utrecht of Leiden komen over softwareontwikkeling. Ik redeneer dan rechtlijnig. Software heeft te maken met automatisering en die is bedoeld om ervoor te zorgen dat machines taken van mensen overnemen. Als je die consequenties niet aandurft, ga dan wat anders doen. Dat is een Delftse benadering, vol kale nuchterheid."



#### Mekka

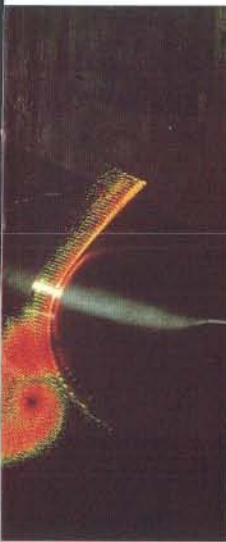
Henk Tennekes is een boeiende, enigszins tegenstrijdige persoonlijkheid. Het is een Delftenaar die de 'Delftse' manier van denken toejuicht maar tegelijkertijd flirt met het taoïstische gedachtengoed en boeken en artikelen schrijft over chaos. Boeken en artikelen die in vorm en inhoud juist tegen die no-nonsense-Delftheid indruisen. Hij denkt creatief, associatief, chaotisch en draagt om die kant van zijn persoonlijkheid te benadrukken bij voorkeur spijkerbroeken, bretels en sweaters. Op zijn werkamer in De Bilt is evenwel weinig aan het chaotische toeval overgelaten. Op zijn tafel liggen ronde natuurstenen. Elke keer als je bij hem op de kamer komt, liggen die stenen op vrijwel dezelfde plek.

Aan de muren hangen schilderijen van Henk Tennekes. Een duinlandschap, een rivierlandschap waar het Hollandse rivierengrjs ongemerkt overgaat in Hollandse grijze luchten. Mooie schilderijen. Niet van een chaotische

rommelaar, maar van iemand die tussen een groot hoofd en dunne vingers een goede trechter heeft.

In elk geval maakt zijn kamer een andere indruk dan die van zijn Delftse leermeester wiskunde, Timman, de vader van de Nederlandse schaker. "Een chaoot van het zuiverste water. Dan kwam je zijn kamer binnen. Overal boeken. 'Oh, wilt u ergens zitten?' En dan schoof hij een paar stapels boeken van een stoel af. Hij was voortdurend met 23 dingen tegelijk bezig en liep maar aan die wonderlijke krullen van hem te plukken. Maar als je college van hem kreeg, dan leerde hij je op een andere manier naar je eigen vak te kijken. Hij wist vaak niet of er mijnbouwers, naturkundigen of vliegtuigbouwers in de zaal zaten en vertelde het dan maar dusdanig dat ze het allemaal konden begrijpen. Zo kreeg je meta-informatie van die superbe chaoot."

De spanning tussen orde en chaos en tussen oorzaak en gevolg speelt een belangrijke rol in het leven van Henk Tennekes. Hij is in 1936 geboren



Tennekes, vliegtuigbouwer van origine, ziet met typische Delftse nuchterheid een vogel ook als vliegmachine (foto: MBB, Hamburg en Aquila, Studley, UK)

nistisch milieu. Al uit de tijd van catechisatie herinner ik mij grote moeite te hebben met het idee van predestinatie. De idee dat alles is voorbestemd. In feite ook de relatie tussen oorzaak en gevolg.” Later gaat Tennekes vliegtuigbouw in Delft studeren. Daar kiest hij bewust voor turbulentie. Hij legt zelf een voorzichtige relatie tussen de keuze voor dat vakgebied plus de turbulentie in zijn eigen hoofd, residu van een streng calvinistische opvoeding als oudste kind in een gezin dat later uiteen zou vallen.

*Ook bij turbulentie doet zich toch het probleem voor dat een woord twee dingen betekent. Turbulentie in de volksmond is iets anders dan turbulentie in de natuurwetenschap.*

“Ik denk dat we de werkelijkheid begrijpen door de metaforen die we er zelf voor verzinnen. Al tastend verwerven we ons een beeld van de realiteit. Overigens werd me dat al

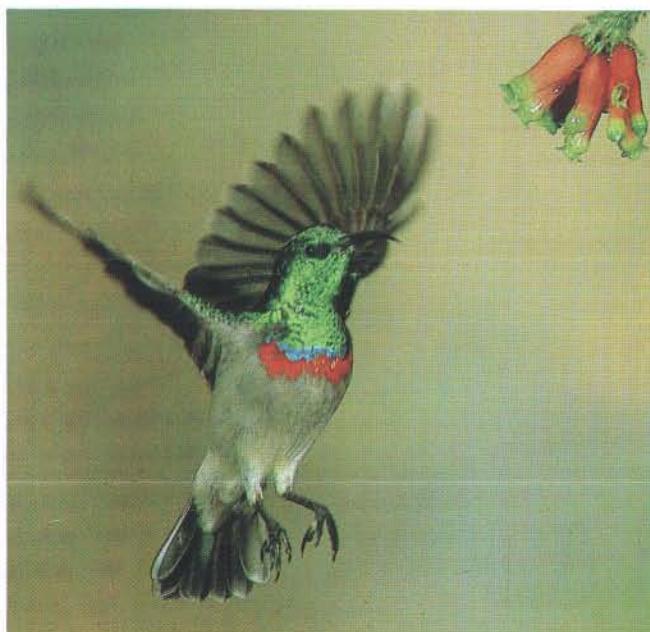
als student in Delft verweten. Iemand schreef toen in een studentenblad over me dat ‘die Tennekes een associatief denker was’. Ik vond dat toen heel erg, maar realiseerde me nu dat ik me inderdaad kennis eigen maak door associaties.”

Na zijn Delftse tijd werkte Tennekes twaalf jaar in de VS. Aan het eind van die periode komt hij in Seattle voor het eerst echt in aanraking met de meteorologie en dus de chaos. “Het was in de winter van 1976/1977. Een heel bijzondere winter trouwens. Ik kocht voor mijn zoon een ski-pas en daar kreeg ik in januari het geld voor terug. Een hogedrukgebied hield de hele winter alle depressies weg. Geen regen, geen sneeuw, de appelsboeren waren benauwd dat hun oogst zou mislukken, een collega die beloofde dat hij met zilverjodide regen kon maken.”

“Ik kwam uit de kleinschalige turbulentie en kwam in Seattle in aanraking met de grote turbulentie van de meteorologie. Daar zat een groep wetenschapsmensen waar een vuurtje onder brandde. Dan is wetenschap geweldig. We liepen bij elkaar college. Ik moest uitleggen waarom turbulentie van belang was voor de meteorologie.”

In Amerika kwam Tennekes ook onder de invloed van Edward Lorenz, de vader van de chaostheorie. “Een heel bijzondere man. Het was me al opgevallen dat zijn artikelen zo goed geschreven waren. Vooral de inleidingen waren bijzonder goed. In zijn studeerkamer was hij een dichter. Toen ik hem ontmoette, was het een opmerkelijk iemand. Een heel klein mannetje dat dichtklapte als het te druk werd. We zijn samen eens docent geweest bij een cursus in een Italiaans klooster. Je moet hem voorzichtig bena-

en groeide streng protestants op in Kampen, het Mekka van gereformeerd Nederland. Al snel riep dat existentiële vragen op bij Tennekes, die volgens de overlevering eerder ‘waarom’ zei dan ‘mamma’. “Ik kom uit een zwaar calvi-



deren. Bij het ontbijt mocht je hem niet op de nek springen met de vraag: 'Ed, wat vind je daarvan'. Elke vorm van agressie en overdreven zelfbewustzijn is hem vreemd. Heel anders bijvoorbeeld dan Mandelbrot met die *self-promotion*.

#### **Rommeltje**

Volgens Tennekes, de vliegtuigbouwer die meteoroloog werd, is de meteorologie de eerste wetenschappelijke discipline die wordt geconfronteerd met de consequenties van de chaostheorie. Chaos heerst in het weer. Depressies zijn grootschalige chaotische turbulenties. Pas als men de begincondities van een depressie precies zou kennen zou men het gedrag ervan goed kunnen voorspellen. Maar ja, waar begint een depressie? De ene wolk is na een kwartiertje verdwenen en dezelfde wolk, een klein stukje verder, groeit uit tot een storm die het weer in diverse landen dagenlang in de greep houdt. Tennekes meent dat dit een principieel probleem is. Hij denkt dat steeds meer natuurwetenschapsmensen hun pretenties, dat ze de werkelijkheid precies kunnen beschrijven en vooral voorspellen, beter kunnen bijstellen. Daarom meent hij dat steeds meer wetenschapsmensen op den duur 'hoogleraren in de weetnietkunde' zullen worden.

Vooral in *Dan leef ik liever in onzekerheid* staat Tennekes op persoonlijke wijze stil bij de weetnietkunde. Hij geeft bijvoorbeeld aan dat de weersvoorspelling nog hoogstens twee dagen beter kan worden. Dat betekent dat de horizon voor de meteoroloog in zicht komt.

"Gemakkelijk is dat niet. Een onderzoeker kan toch moeilijk beweren dat verder onder-

zoek weinig zin heeft? Ondermijnen je daarmee niet de motivatie van je collega's? En kun je de consequenties van je uitspraken wel overzien? Wat

haal je allemaal overhoop als je overal gaat verkondigen dat de betrouwbaarheid van het weerbericht niet wezenlijk zal verbeteren?"



Tennekes trekt die confrontatie met de eindigheid van de berekenbaarheid door naar andere gebieden. "De ontwikkeling van het inzicht in deter-

ministische systemen met chaotische eigenschappen maakt duidelijk dat er grenzen zijn aan de beheersbaarheid van de natuur. De beperkte voor-spelbaarheid van het weer ontneemt ons de illusie dat de wetenschap in principe alle grenzen willekeurig ver kan verleggen." Hij ziet zelfs in de beperktheid van het weerbericht aanleiding om met zulke zware conclusies te komen als dat het vooruitgangsgeloof der wetenschap en techniek ten einde zou zijn. "De beperkte voor-spelbaarheid van het weer heeft mijn denken radicaal veranderd."

ontwikkelingen. De beslissende stap is dat er chaos nodig is om orde te verkrijgen."

*Als je sociologen over de natuurwetenschap hoort, dan zien zij als voornaamste kenmerk de exactheid. Niet voor niets wordt natuurwetenschap wel exacte wetenschap genoemd. U beweert min of meer dat de chaos-theorie het einde aankondigt van de exacte wetenschap.*

"Die sociologische opvatting van de natuurwetenschap klopt inderdaad niet meer. Maar dat is helemaal niet erg. Net als aan het eind van de negentiende eeuw heeft de wetenschap zich weer in een hoek geredeneerd. Toen kwamen daar allerlei nieuwe opvattingen zoals relativiteit uit. Dat gebeurt nu ook weer. Het is heerlijk om met je kop tegen de muur te staan. Eindelijk worden we gedwongen weer creatief te zijn."

"Natuurlijk moeten we op zoek blijven naar exacte wetmatigheden, maar de gedachte dat we alles exact kunnen berekenen, kunnen we beter vergeten. Als onbekende kleine oorzaken grote gevolgen hebben, kun je moeilijk nog goed rekenen."

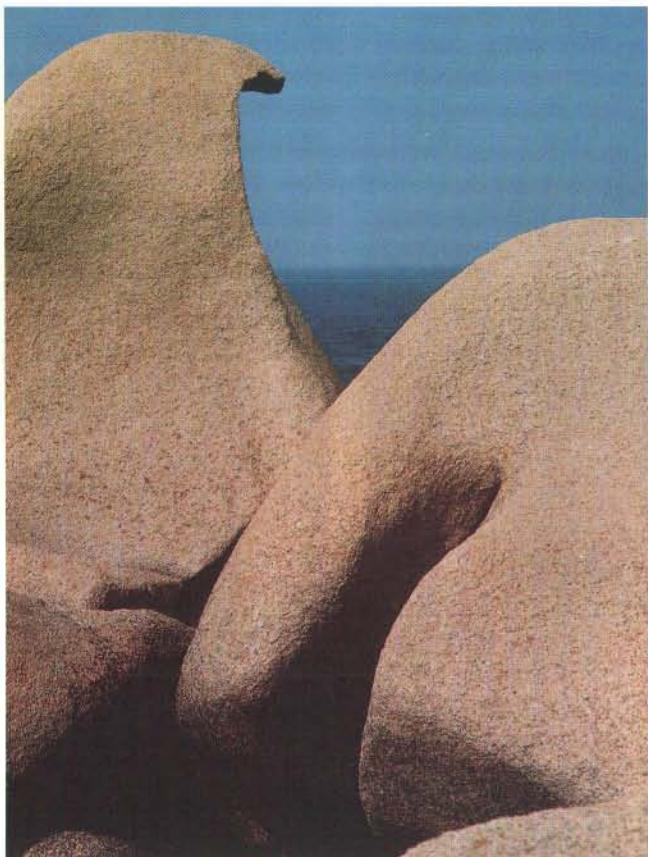
**"Wolken schrijven geen notulen, ze vergaderen niet en telefoneren niet"**

Chaotische turbulente bracht voor Tennekens vliegtuigbouw en weer-kunde op één noemer  
(foto: ECWMT, Reading, UK)

Regelmatig heeft Tennekens prikkelende observaties over de chaos in de meteorologie. "Uit de onvoorspelbare, onberekenbare chaos van wolken en winden ontstaat binnen enkele dagen een prachtige depressie die orde schept in alle uitwisselingsprocessen over een paar miljoen vierkante kilometer, over de hele breedte van een oceaan. En de atmosfeer krijgt dat voor elkaar zonder raad van bestuur, organisatieschema of beleidsplan! Wolken schrijven geen notulen, ze vergaderen niet en telefoneren niet, en toch zijn ze even zovele bewijzen voor het uitbundige zelf-organisrende vermogen van de natuur. Chaotische systemen maken er dikwijls een rommeltje van, maar ze bezitten het vermogen, nieuwe samenhang te creëren."

"Chaos en creativiteit zijn onlosmakelijk met elkaar verbonden, want nieuwe coherente kan alleen maar ontstaan door onvoorspelbare

### Ontsloten steen



Tentoonstelling: *Ontsloten steen*, Nationaal Natuurhistorisch Museum, Hooglandse Kerkgracht 17, Leiden. 8 Februari tot en met 28 april. Openingstijden: Ma t/m vr: 10.00 - 17.00 uur, zaterdag: gesloten, zondag: 14.00 tot 17.00 uur.

Het Nationaal Natuurhistorisch Museum in Leiden, voorheen het Rijksmuseum van Geologie en Mineralogie, heeft in dit voorjaar voor het laatst een tijdelijke tentoonstelling. Deze expositie, *Ontsloten steen*, is opgebouwd rond een dertigtal foto's van steen in alle soorten en maten. Een aantal

foto's laat microscoop-opnamen van gesteenten zien.

Afbeeldingen van gepolijste plakjes steen hebben van de fotograaf Dirk Wiersma, allerlei poëtische namen meegekregen, zoals *Ode aan Wang Wei* en *Bootjes voor de haven*. Agaat, een variëteit van het mineraal kwarts, vertoont in macrofoto's een mooi lijnen- en kleurenspel. Andere foto's tonen gesteenten zoals die werkelijk in de natuur voorkomen. Bij al deze opnamen heeft de fotograaf zich laten inspireren door vorm en kleur. Gesteenten kunnen geplooid of gebroken zijn, inzuilen en in blokken voor-

komen, natuurlijk zijn gevormd of door de mens zijn uitgehakt. Ook de microscoop-opnamen tonen verrassende kleureffecten. Slijpplaatjes zijn gefotografeerd in gepolariseerd licht en tonen daardoor een wonderlijk kleurenatafereel, dat soms doet denken aan de zon die door glas-in-loodramen schijnt of een woest schillerspalet.

Bij de foto's zijn ook de stenen en mineralen te zien die de fotograaf gebruikte. De tere plakjes agaat staan tentoongesteld in vitrines. Stenen en mineralen laten niet alleen hun verscheidenheid aan vormen en kleuren zien, maar kunnen ook worden aangeraakt om gladheid en structuur te beoordelen. Basaltzuilen en stukken kwarts van ruim een meter hoogte geven eigenlijk nog maar

De bezoeker kan ondermeer foto's zien van een fraaie rots aan de Franse kust (links) en een slijpplaatje (onder).



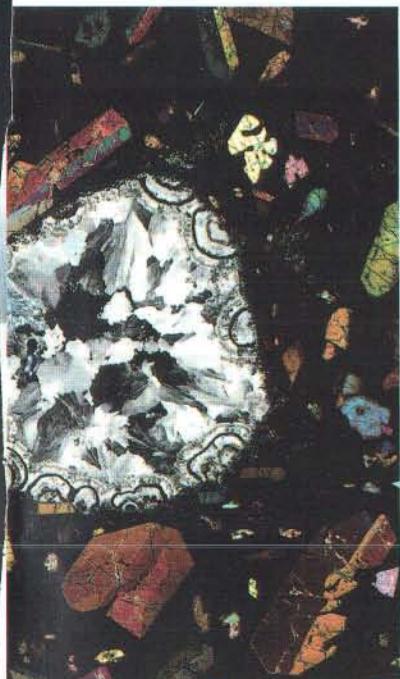
## BEZIENSWARDIG

een bescheiden beeld van wat de natuur tot stand brengt.

In tegenstelling tot de werkwijze bij de permanente tentoonstelling, zijn de gesteenten en mineralen hier niet bijeengebracht volgens een min of meer systematische indeling, maar louter op grond van de figuratieve schoonheid die de fotograaf ertoe bracht ze tot onderwerp te kiezen. In een gratis informatieblad geven Dirk Wiersma en een geoloog een nadere toelichting op de getoonde foto's en materialen.

Als deze tijdelijke expositie afloopt, op 28 april 1991, zal de permanente geologische tentoonstelling van het Nationaal Natuurhistorisch Museum voorlopig de deuren sluiten.

(Persbericht, Nationaal Natuurhistorisch Museum, Leiden)



### Speuren naar sporen

**Tentoonstelling:** *Speuren naar sporen*, Natuur museum Nijmegen, Gerard Noodtstraat 21, Nijmegen. 10 Februari tot 1 juli. **Openingstijden:** Ma t/m vr: 10.30 - 17.00 uur. Zaterdag: gesloten. Zondag: 13.00 tot 17.00 uur. **Toegangsprijzen:** Volwassenen f 2,-, Kinderen en 65+ f 1,-. Groepen krijgen 50% reductie op de toegangsprijs en houders van de museumjaarkaart en donateurs mogen gratis naar binnen.

In het Nijmeegse Natuur museum is er van 10 februari tot 1 juli 1991 een expositie die van alles en nog wat over dierensporen toont. Het bestuderen van sporen kan ons veel vertellen over hoe de dieren leven en in hun levensonderhoud voorzien.

Dieren laten zich over het algemeen niet zo gauw zien. Zodra ze mensen bespeuren, vluchten ze weg en verstoppen ze zich. Je zou denken dat er in het bos niet zoveel dieren zouden zijn, ware het niet dat ze sporen achterlaten. Een enkele keer blijven sporen zeer lang bewaard. Deze sporen kunnen ons wat vertellen over hoe dieren en mensen vroeger leefden. Dit hoeven niet alleen pootafdrukken van een prehistorisch dier te zijn; resten van skeletten, eieren en kruissporen verschaffen ons ook informatie. Een enkele keer vindt men hele dieren, bijvoorbeeld insecten die in barnsteen zijn geconserveerd of de baby-mammoet die in 1977 in Siberië uit het ijs werd gehaald. Van de prehistorische mens heeft men niet alleen schedels en skeletten gevonden, maar ook voetafdrukken, vuurplaatsen, gereedschappen, schilderingen enzovoort. Uit deze vondsten blijkt dat de prehistorische mens van de jacht afhankelijk was. Door de jacht verkreeg hij voedsel, huiden voor zowel kleding als tenten en

botten om gereedschap van te maken. In vroegere tijden waren diersporen dan ook belangrijk voor de jagende mens als hij op zoek was naar een prooi.

In onze tegenwoordige tijd hoeft de mens niet meer te jagen als hij vlees wil eten. De slager en de supermarkt verkopen runderlappen en varkensfricandeau, en alleen de poeler levert nog echt wild. Varkens, runderen en kippen worden gefokt in omstandigheden die meestal niet lijken op de situatie waarin de bejaagde, wilde voorouder van deze dieren zich bevond.

Dierensporen zijn voor de meeste mensen dus niet meer zo belangrijk. Natuurbeheerders en onderzoekers willen echter des te meer gedetailleerde kennis van dierensporen hebben. Daarmee kunnen zij vaststellen welke dieren in een gebied leven, hoeveel van die dieren er voorkomen, wat ze eten en hoe ze zich verplaatsen. Deze informatie is zeker belangrijk, nu de milieuvervuiling de leefomgeving van dieren aantast. Informatie over de dieren in een gebied geeft indirect aanwijzingen over de gezondheid van het milieu daar. Zo wijst in Nederland het spoorloos verdwijnen van de otter in 1990 erop dat het nog niet zo goed gaat met de gebieden waar de otter normaal leeft. We vinden nog sporen van dassen in Nederland, maar hoelang die nog zullen blijven is de vraag.

De tentoonstelling behandelt sporen in alle soorten en maten, en is een kijk-en-doe-expositie voor jong en oud. Zo laat de expositie zien hoe allerlei vogels verschillende vratssporen maken en welke resten roofdieren achterlaten. De uitwerpselen worden uiteraard niet overgeslagen. Ook zijn er allerlei legers, nesten en andere slaapplaatsen te zien. Na 1 juli zal deze tentoonstelling nog vijf jaar door het land reizen.



In het Natuur museum Nijmegen kan men naast de tentoonstelling ook de permanente expositie *Het Rijk te Kijk* bezoeken. Deze tentoonstelling behandelt het ontstaan en de geschiedenis van de landschappen in het Rijk van Nijmegen, en laat zien hoe de natuur in de omgeving er nu uit ziet. Beide tentoonstellingen maken een bezoek aan het Natuur museum te Nijmegen de moeite waard.

(Persbericht, Natuur museum Nijmegen)

In Winterswijk vond men de voetsporen van de *Procolophonichnium winterswijkense*. Dit dier liep in het Trias, zo'n 220 miljoen jaar geleden, rond in de Achterhoek.

---

### Van Stevin tot Lorentz

---

Kox AJ, red. *Van Stevin tot Lorentz - Portretten van achttien Nederlandse natuurwetenschappers*, 288 blz., f 39,50. Paperback, geïllustreerd. ISBN 90 351 0886 8. Bert Bakker, Amsterdam.

Er staan maar weinig mensen stil bij de herkomst van sommige straatnamen. In de meeste grotere plaatsen kent men wel een Buys Ballotlaan, een Simon Stevistraat of een Professor Lorentzsingel. De personen waaraan deze straatnamen zijn ontleend komen op de lagere en middelbare school vaak wel aan de orde. Toch blijft de kennis van velen over de vaderlandse wetenschappelijke geschiedenis vaak beperkt tot zaken als de Wet van Buys Ballot, het slingerurwerk van Christiaan Huygens en de brief aan Boerhaave, Europa. Vorig jaar verscheen bij Uitgeverij Bert Bakker het boek *Van Stevin tot Lorentz - Portretten van achttien Nederlandse natuurwetenschappers*.

Geïntrigeerd door de vele bekende namen, leek dit boek mij een goed gereedschap om mijn kennis omtrent de Nederlandse wetenschappers op te vijzelen.

Al in het eerste hoofdstuk - dat over Simon Stevin (1548 - 1620) - word ik aangenaam verrast door de interessante feiten die over de vroege wetenschapper zijn te vermelden. In ieder volgend hoofdstuk weten de auteurs een Nederlandse onderzoeker goed te plaatsen in zijn tijd. Daarbij komen de diverse filosofische stromingen aan de orde, die de afgelopen eeuwen de wetenschappelijke wereld beheersten. Ten tijde van Stevin zijn de aristotelianse denkbeelden nog in zwang en zijn de ideeën van Copernicus en Galilei nog zeer omstreden. Deze periode luidde dan ook belangrijke vernieuwingen van de wetenschap in. In het laatste hoofdstuk blijkt Lorentz in het begin van deze eeuw met Einstein te corresponderen over de relativiteitstheorie; de jaren daarna zou de

wetenschap een nieuwe revolutie doormaken.

Een vijftiental auteurs heeft de hoofdstukken in dit boek oorspronkelijk geschreven voor het blad Intermediair. In 1980 gaf Uitgeverij Intermediair al een bundeling van deze artikelen uit. Voor deze nieuwe uitgave - die goed past in de serie 'witte boeken' bij Bert Bakker - zijn diverse artikelen aangepast en is één hoofdstuk zelfs geheel herschreven.

Het boek is mager geïllustreerd. Van zeventien wetenschappers is een portret opgenomen. Slechts de hoofdstukken over Stevin, Huygens en Kapteyn bevatten tekeningen die een indruk geven van het werk van deze onderzoekers. Jammer dat er bijvoorbeeld geen tekeningen van de hand van botanicus de Vries in staan.

Ieder hoofdstuk begint met een beschrijving van afkomst, opleiding en verdere leven van een wetenschapper. In het tweede deel van zo'n hoofdstuk worden de

## BOEKEN

wetenschappelijke verdiensten van deze wetenschapper verder belicht. Spijtig genoeg levert dit binnen een hoofdstuk nogal eens een herhaling van informatie op. Het is dan ook onmogelijk om het leven en de carrière van een voor-aanstaand wetenschapper te beschrijven zonder diens onderzoek en ontdekkingen te vermelden. Enige verwarring treedt op in het hoofdstuk over Petrus van Musschenbroek. Hierin worden vrij uitvoerig de verschillen behandeld tussen deze fysicus en de wetenschapper in het hoofdstuk daarvoor, Willem J.'s Gravesande. Daarbij worden eveneens nogal wat feiten herhaald. Misschien een overblijfsel van de oorspronkelijke reeks artikelen? In deze bundel is zo'n vergelijking in ieder geval niet op zijn plaats; iedere wetenschapper zijn eigen hoofdstuk.

Het boek is geschreven door wetenschappers die voor het merendeel actief zijn op het gebied van de geschiedenis der natuurwetenschappen. De teksten zijn nogal droog. Een van de hoofdstukken die qua leesbaarheid boven de rest uitstijgt - dat over Heike Ka-

merlingh Onnes - blijkt dan ook te zijn geschreven door L.C. Palm, een auteur die ook publicaties heeft verzorgd over wetenschapsjournalistiek. Zijn stijl kunt u volgende maand beoordelen in Natuur & Techniek.

Door de karakterisering van de tijd waarin de beschreven wetenschappers leefden en de dan gangbare ideeën, ontstaat een duidelijk beeld van hun grote verdiensten. Wellicht kan men bij een volgende uitgave van dit boek grondiger ingaan op deze verdiensten, zo mogelijk rijkelijk geïllustreerd. Een grondige journalistieke bewerking van de hoofdstukken kan dit boek voor een grotere schare lezers toegankelijk maken. Ondanks deze tekortkomingen, is 'Van Stevin tot Lorentz' een boeiende bundel over de Nederlandse onderzoekers die tussen 1600 en 1900 belangrijke bijdragen leverden aan de natuurwetenschappen.

Erick Vermeulen



Ook de lichttheorie van Huygens pastert in dit boek de revue

NATUUR & TECHNIEK verschijnt maandelijks, uitgegeven door de Centrale Uitgeverij en Adviesbureau BV te Maastricht.

Redactie en administratie zijn te bereiken op:

Voor Nederland:

Postbus 415, 6200 AK Maastricht.

Voor België:

Boechtstraat 15,

1860-Meise/Brussel.

Bezoekadres:

Stokstraat 24, 6211 GD Maastricht.

Telefoon: 0(0-31)43 254044 (op werkdagen tot 16.30 uur).

Telefax: 0(0-31)43 216124.

Advertenties:

H. Beurskens

Voor nieuwe abonnementen:  
0(0-31)43 254044 (tot 20.30 uur,  
ook in het weekend).

Abonnementsprijs (12 nummers per jaar, incl. porto): f 120,- of 2350 F.  
Voor drie jaar: f 285,- of 5585 F.  
Prijs voor studenten: f 90,- of 1765 F.

Overige landen: + f 35,- extra porto (zeepost) of + f 45,- tot f 120,- (luchtpost).

Losse nummers: f 11,75 of 230 F  
(excl. verzendkosten).

Distributie voor de boekhandel:  
Betapress BV, Gilze. Tel.: 01615-7800.

Abonnementen op NATUUR & TECHNIEK kunnen ingaan per 1 januari of per 1 juli (eventueel met terugwerkende kracht), doch worden dan afgesloten tot het einde van het lopende abonnementjaar.  
Zonder schriftelijke opzegging vóór het einde van elk kalenderjaar, wordt een abonnement automatisch verlengd voor de volgende jaargang.  
TUSSENTIJDSDS kunnen geen abonnementen worden geannuleerd.

De Centrale Uitgeverij is ook uitgever van DE WETENSCHAPPELIJKE BIBLIOTHEEK.

Door een lidmaatschap te nemen betaalt u voor elk boek een serieprijs die veel lager is dan de losse prijs. Voor inlichtingen: 0(0-31)43 254044.

Postrekeningen:

Voor Nederland: nr. 1062000 t.n.v. Natuur en Techniek te Maastricht.

Voor België: nr. 000-0157074-31 t.n.v. Natuur en Techniek te Brussel.

Bankrelaties:

Voor Nederland: AMRO-Bank NV te Heerlen, nr. 44.82.00.015.

Voor België: Kredietbank Brussel, nr. 423-907 0381-49.

# SIMULATICA

Prof dr  
H. Lauwerier

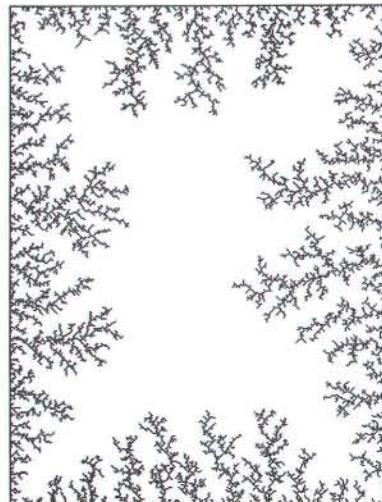
## Klevende clusters

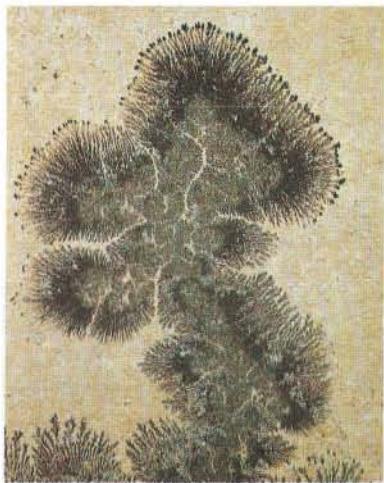
Deze maand bepreken we een eenvoudig wiskundig model dat zulke uiteenlopende processen beschrijft als het samenklonteren van eiwitten en de vorming van vertakte (dendrietachtige) structuren in poreuze materialen. Maar ook het patroon dat ontstaat bij blikseminslag of het kalkskelet van een kolonie koraaldiertjes hoort erbij. Dit model is tweedimensionaal en kan worden opgevat als een rechthoekige bak waarin kleverige deeltjes zich willekeurig bewegen. De deeltjes kunnen aan elkaar kleven en kunnen zich aan de rand hechten. In het model laten we telkens een deeltje op een willekeurige plaats aan zijn reis, een *random walk*, beginnen totdat het ergens blijft vastzitten. Daarna herhalen we het hetzelfde proces voor een volgend deeltje, en zo gaat dat vele duizenden malen door. Het proces kunnen we met het bijgaande programma CLUSTER op het beeldscherm vervolgen, maar men zij gewaarschuwd. Ook op een snelle AT-computer, ondersteund met bijvoorbeeld TURBO BASIC, duurt het enkele uren voordat de soms spectaculaire resultaten goed zichtbaar zijn.

Het programma  
CLUSTER laat zien,  
hoe fraaie dendrie-  
ten vanaf de randen  
van een rechthoek  
groeien.

Het programma steunt op een stukje computertechniek. Het beeldscherm is opgebouwd als een matrix van punten. In de VGA-modus zijn er 640x480 pixels of beeldpunten die in een monochrome versie 'aan' (wit) of 'uit' (zwart) kunnen zijn. 'Aan' betekent de aanwezigheid van een deeltje. In deze modus vormen de pixels een onzichtbaar rooster dat is opgebouwd uit minuscule vierkantjes. In de EGA-modus zijn er in de verticale richting maar 350 pixels beschikbaar. Dat kan bij sommige programma's een kleine vervorming in verticale zin met zich meebrengen. Wat als vierkant is geprogrammeerd, ziet er op het scherm dan als een staande rechthoek uit. Het hangt van het programma en van de programmeur af of dit storend is of niet. Gemakshalve hebben we in het bijgaande programma de VGA-modus gekozen. Wie het programma wil aanpassen voor een andere modus, moet alleen regel 40 aanpassen (YM=175 voor de EGA-modus). De aanwezigheid van een deeltje wordt in het programma gemarkeerd door een pixel in de 'aan'-stand. Dat houdt in dat het pixel als een kleurige stip zichtbaar is. Wij hebben in het programma gekozen voor gebruik

```
10 REM ***Clustervorming in een rechthoek***
20 REM ***Naam:Cluster***
30 KEY OFF :CLS : SCREEN 12
40 XM=320 : YM=240 : A=120 : B=90 : K=0
50 L=14 : REM ***Kleurwaarde***
60 LINE (XM-A,YM+B)-(XM+A,YM+B),L : LINE -(XM+A,YM-B),L
70 LINE -(XM-A,YM-B),L : LINE -(XM-A,YM+B),L
80 RANDOMIZE 11
90 WHILE INKEY$=""
100 K=K+1 : LOCATE 1,1 : PRINT K
110 P=XM+INT((2*RND-1)*A) : Q=YM+INT((2*RND-1)*B)
120 S=1+INT(4*RND)
130 ON S GOSUB 230,240,250,260
140 C1=POINT (P-1,Q) : C2=POINT (P+1,Q)
150 C3=POINT (P,Q-1) : C4=POINT (P,Q+1)
160 D1=POINT (P+1,Q+1) : D2=POINT (P-1,Q-1)
170 D3=POINT (P-1,Q+1) : D4=POINT (P+1,Q-1)
180 IF C1=L OR C2=L OR C3=L OR C4=L THEN GOTO 270
190 IF D1=L OR D2=L OR D3=L OR D4=L THEN GOTO 270
200 IF P>XM+A OR P<XM-A THEN PSET (P,Q),L : GOTO 280
210 IF Q>YM+B OR Q<YM-B THEN PSET (P,Q),L : GOTO 280
220 GOTO 120
230 P=P-1 : RETURN
240 P=P+1 : RETURN
250 Q=Q-1 : RETURN
260 Q=Q+1 : RETURN
270 PSET (P,Q),L
280 WEND : BEEP
290 A$=INPUT$(1) : END
```



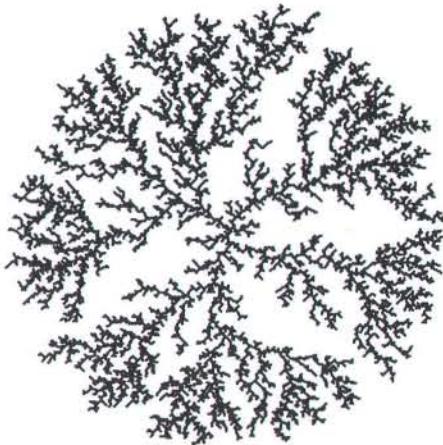


Mooie kristal-dendrieten kunnen we op kalksteen aantreffen. Links zien we een mangaandendriet, rechts een combinatie van ijzerdendriet (bruin) en mangaanden-driet (zwart) op Solnhofen-kalksteen.

(Foto: P. Stemvers, Weesp. Collectie: Prof dr L.M.J.K. van Straaten.)

met een kleurenmonitor, en dan is geel op een zwarte achtergrond heel mooi. In regel 50 heeft het kleurattribuut  $I$  dienovereenkomstig de waarde 14 gekregen. Als men een monochroom beeldscherm heeft, is  $I=1$  de enige keuze. De kern van het programma is het nagaan of zich ergens al vastgehechte deeltjes bevinden. Die aanwezigheid verraadt zich met de Basic-opdracht POINT(x,y), waarbij x,y de beeldschermcoördinaten van het beeldpunt zijn. Deze opdracht levert namelijk de kleurwaarde van het betrokken punt, en dat is 0 voor zwart en afwezig of 1 voor aanwezig. De random walk – de zogenaamde stochastische wandeling van een deeltje, waarmee we het diffusieproces imiteren – bestaat in zijn eenvoudigste vorm uit een stap naar een naburig roosterpunt. Met gelijke kansen kan deze stap naar links, rechts, onder en boven gaan. De beginpositie wordt door het toeval bepaald met de RND-opdracht.

We beginnen in het programma met het vormen van een rechthoek waarbinnen deeltjes zich volgens een diffusieproces kunnen bewegen. Deeltjes hechten zich vast aan de rand en aan elkaar. We laten een deeltje los en beginnen vanuit een toevallig gekozen positie daarmee een stochastische wandeling. Zodra het deeltje ergens de rand bereikt, blijft het kleven en herhalen we het hele proces met een volgend deeltje. Zo gaan we 'vele uren' door totdat we een mooi plaatje gekregen hebben. Vanuit de rand van de rechthoek blijken zich dendriatische groeisels te vormen. Zulke processen zijn in het afgelopen



decennium uitvoerig onderzocht, waarbij men ook computersimulaties gebruikt. Het is hier niet de plaats om daarvan een overzicht te geven, maar wel vermelden we dat het onderzoeksgebied nu bekend staat als DLA (Diffusion-Limited Aggregation). Het is boeiend dat het in deze tijd mogelijk is om resultaten die zijn verkregen in wetenschappelijke laboratoria thuis met een microcomputer (bijvoorbeeld elke AT 286 of beter) na te kunnen gaan. We laten hier tenslotte nog een tekening zien die we kregen met een variant van het programma.

#### Literatuur

- Jens Feder. Fractals. New York: Plenum Press, 1988.
- Hans Lauwerier. Een wereld van fractals. Amsterdam: Aramith, 1990.

Dendrieten groeien hier vanuit één punt in alle richtingen.

## PRIJSVRAAG

### Oplossing januari

De professor vroeg zich in januari af, wat er zou gebeuren als hij de volgende cyclus herhaalde: neem een getal van vier cijfers (a, b, c en d), vorm hieruit twee getallen door de cijfers te rangschikken in respectievelijk afdalende en opklimmende volgorde, en trek het laatste getal van het voorlaatste getal af.

Na lang peinzen, kwam de professor op het idee om twee mogelijkheden te onderscheiden:

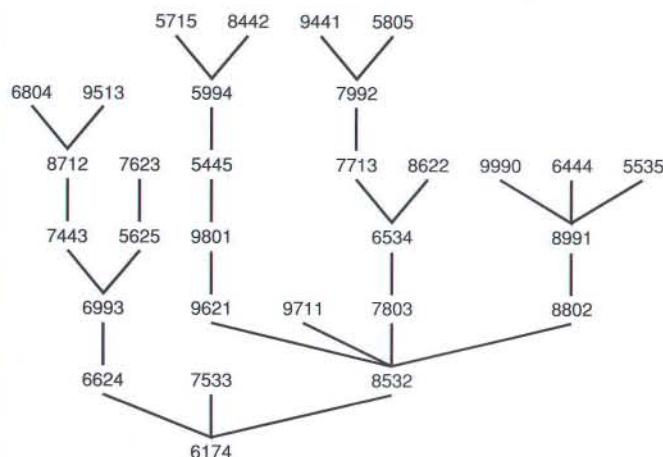
Als  $a \geq b > c \geq d$ , geldt

a	b	c	d
d	c	b	a
a-d	b-c-1	9+c-b	10+d-a

Als  $a \geq b = c \geq d$  en  $a > d$ , geldt:

a	b	c	d
d	c	b	a
a-d-1	9	9	10+d-a

In het eerste geval zijn de uiterste getallen samen 10 en beide ongelijk aan nul. Dit geeft 25 mogelijkheden voor de vier cijfers. In het tweede geval zijn de uiterste samen 9. Dit geeft vijf mogelijkheden. In totaal moeten we dus dertig mogelijkheden stuk voor stuk nagaan, zoals in het schema.



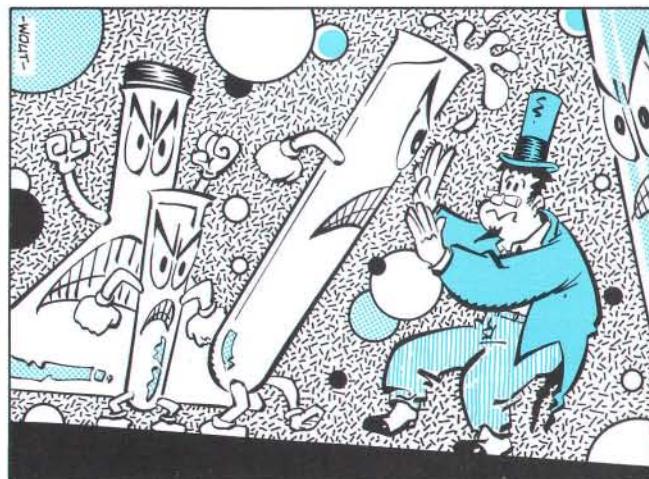
Omdat 6174 weer 6174 geeft, is de uitkomst steeds 6174.

De puzzelredactie trok ook deze maand uit de vele inzendingen weer een winnaar van de lootprijs. Deze prijs, een boek naar keuze uit de Wetenschappelijke Bibliotheek van Natuur & Techniek, gaat naar M.P.L. Engel uit Milsbeek. Het gratis jaarabonnement op Natuur & Techniek, de prijs voor de aanvoerder van de laddercompetitie, gaat naar J.D. de Ruiter in Purmerend.

### De nieuwe opgave

Badend in het zweet ontwaakt de professor uit een nachtmerrie. Hij droomde dat hij een chemische proef deed waarbij hij cyclobutaan-dicarbonzuur nodig had. Er zijn echter verschillende cyclobutaan-dicarbonzuren, en de professor wist niet welke hij moest gebruiken. Graag roept hij de hulp in van alle puzzelaars bij het beantwoorden van de volgende vragen: Wat zijn de structuurformules van alle isomere cyclobutaan-dicarbonzuren, welke stereo-isomeren bestaan er van cyclobutaan-1,2-dicarbonzuur en hoe zien de ruimtelijke structuurformules eruit? Bovendien wil de professor graag weten met welke reactie hij de relatieve (verschillende) configuraties van de dia-stereomeren kan bepalen.

Deze opgave werd ter beschikking gesteld door de Stichting Scheikunde Olympiade Nederland. De puzzelredactie moet oplossingen uiterlijk 5 april 1991 hebben ontvangen, op het adres Natuur & Techniek  
Puzzelredactie  
Postbus 415  
6200 AK MAASTRICHT

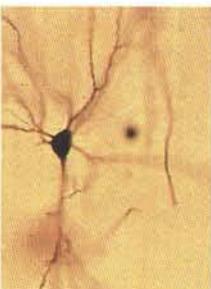
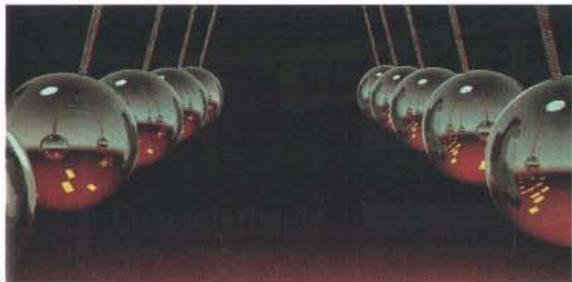
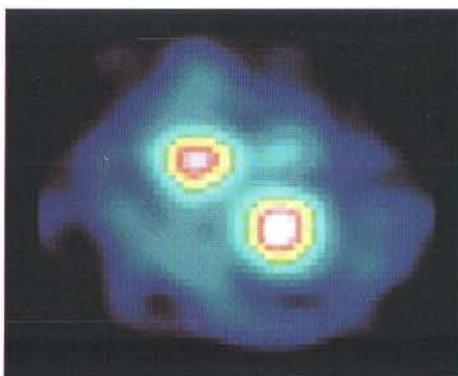


# VOLGENDE MAAND IN NATUUR EN TECHNIEK

## Computerbeeld

Prof dr ir F.W. Jansen

Het realisme en de snelheid waarmee computers tegenwoordig videobeelden op een scherm toveren, doen het verschil vervagen tussen de werkelijkheid en 'n kunstmatige wereld. Wat zijn de basistechnieken en de mogelijkheden van grafisch computergebruik?



## Kans op ziekte

Dr R.W.M. Giard

Een arts kan putten uit talloze onderzoeken bij het vaststellen van een ziekte. Helaas is geen enkele test vrij van fouten en blijft er altijd een zekere twijfel bestaan. Om daar mee om te gaan, kan de arts een beroep doen op de waarschijnlijkheidsleer. Wiskunde aan het ziekenbed, wel even wennen.

## Zenuwherstel

Prof dr W.H. Gispen

Als een zenuw beschadigd raakt door een ongeluk of ziekte, kan dat veel ongemak betekenen. Er zijn echter nog steeds geen medicijnen die het geneesingsproces van zenuwen stimuleren. Een kunstmatig peptide kan misschien een rol spelen in de bestrijding van zenuwaantasting.

## Heelal

Prof A. Sandage

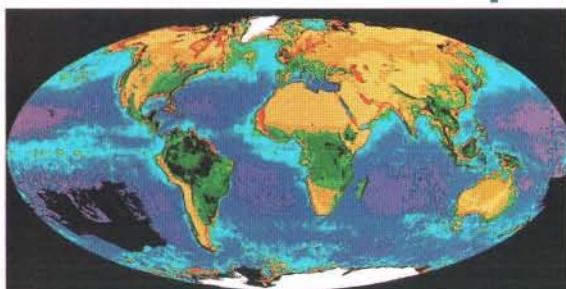
In de moderne kosmologie neemt de meting van de grootte van het heelal een centrale plaats in. Het voorstellingsvermogen schiet daarbij vaak tekort. Zo is het noodzakelijk om het idee te accepteren van een gesloten ruimte zonder begrenzing, maar met een eindig volume.

## Broeikasplanten

Dr I. Woodward

Iedere plotselinge verandering van het klimaat op aarde heeft dramatische gevolgen voor het leven op onze planeet. Als tegenovergewicht van het broeikaseffect de temperatuur op aarde stijgt en de verdeling

van de neerslag verandert, zullen de planten daarop reageren. Het broeikasgas CO<sub>2</sub> is bovendien 'plantenvoer' bij uitstek. De reactie van de planten bepaalt hoe de aarde er in de 21e eeuw uit zal zien.



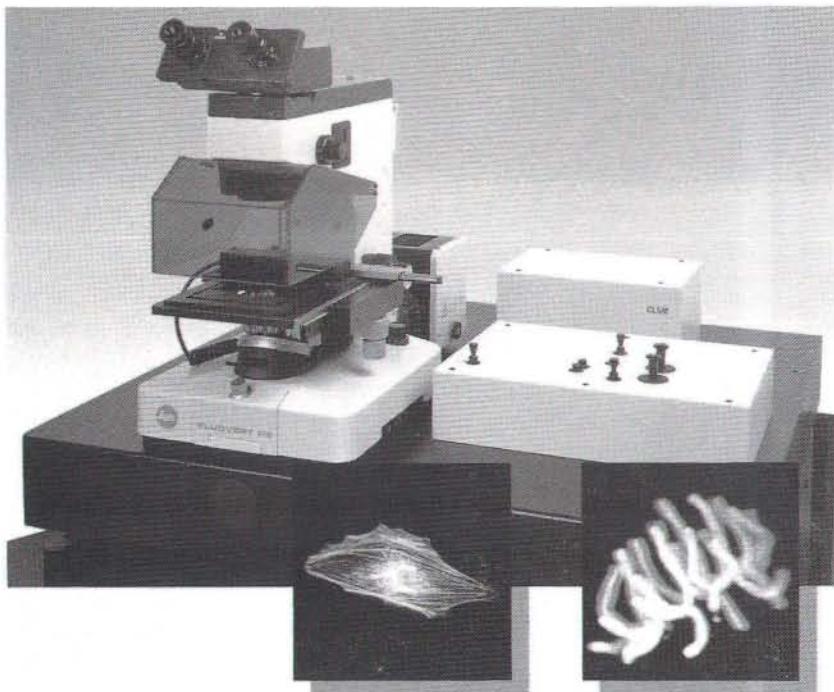
## Alchemie

Prof dr H.A.M. Snelders en drs L.C. Palm

In de zeventiende en achttiende eeuw ontwikkelde de scheikunde zich van een soms mystiek ambacht tot de zuurstofchemie van Lavoisier. Ook het inzicht in het wezen der materie veranderde, wat leidde tot nog steeds gehanteerde chemische namen.

## *Confocale Laser Scanning Mikroscoop (CLSM)*

### *De Sleutel tot 3-Dimensionale Mikroskopie*



De **Leica CLSM**-systemen overbruggen de ruimte tussen de konventionele lichtmikroskopie en de elektronen-mikroskopie. Een doordacht ontwerp en een gering aantal zorgvuldig gekozen optische komponenten staan garant voor hoge kwaliteit 3-dimensionale reflektie- en fluorescentie beelden van mikroskopische preparaten.

De **Leica CLSM** wordt gekenmerkt door een hoge resolutie en een hoge lichtopbrengst (in fluorescentie), waardoor de kleinste details ruimtelijk kunnen worden geobserveerd en vastgelegd.

#### **Toepassingen in o.a.:**

- medisch/biologisch onderzoek
- onderzoek aan: films/folies, verf, keramiek, farmaceutische en chemische produkten
- tandheelkunde
- kunststof- en glasvezel-industrie

**LEICA B.V.**

Afdeling Quantitatieve Mikroskopie  
Postbus 80, 2280 AB Rijswijk  
Verrijn Stuartlaan 7, 2288 EK Rijswijk  
Tel: 070 - 3 198 999 Fax: 070 - 3 905 659

**Leica**